

保険診療における漢方活用の実践

乙第48号

本 間 精 一

保険診療における漢方活用の実践

本 間 精 一

目 次

総論の部	3
序 論	3
第 1 編 保険薬としての漢方エキス製剤と煎剤の価格比較	4
第 1 章 漢方エキス製剤と煎剤の価格比較	6
第 2 章 煎剤を調剤したときに加算される湯薬調剤料を加味した価格比較	10
第 3 章 指標成分含量当たりの価格比較	14
第 4 章 本編の考察	17
第 2 編 漢方処方四逆散の散剤および煎剤の同等性	20
第 1 章 散剤中および煎剤中の SA および GL 含量の比較	23
第 2 章 散剤の溶出試験	24
第 3 章 本編の考察	26
第 3 編 漢方薬の煎出に及ぼす水の硬度と pH の影響	29
第 1 章 指標成分に及ぼす水硬度の影響	31
第 1 節 水の硬度測定	32
第 2 節 煎出に用いた水の硬度の確認と pH	34
第 3 節 煎液中の指標成分含量と pH 変化	35
第 4 節 硬度を調節した水での煎出液中指標成分含量と pH	37
第 5 節 pH を調節した水での煎出液中 SA 量	41
第 2 章 種々硬度の水で調製した煎剤の官能検査	42
第 3 章 本編の考察	44
結 論	46
注 釈	48
謝 辞	50

実験の部	51
第1編実験の部	51
第2編実験の部	54
第3編実験の部	57
主論文目録	61
引用文献	62

総論の部

序 論

明治 16 年（1883 年）政府は、太政官布告第 35 号発布により医師免許規則を定め、西洋医学を習得し、これらに関する国家試験に合格しなければ医師にならないこととした¹⁾。これに伴い、漢方医学は医学教育の場から排除され西洋医学が医学の中心となった。しかし、漢方医学の研究・臨床が完全に途絶えたわけではなく、少数の医師や薬剤師により、煎剤、散剤あるいは丸剤等の漢方製剤による診療が細々と続けられた。

昭和 25 年、約 100 名の同志により日本東洋医学会が発足し、平成 3 年には、日本東洋医学会が日本医学会加盟学会に認定された²⁾。

その間、昭和 42 年に医療用漢方エキス製剤（以下、エキス製剤）4 品目が薬価収載され、保険制度上漢方薬は煎剤・散剤・丸剤などの古典的な製剤（以下、古典製剤）とエキス製剤の二本立ての時代がスタートした。昭和 51 年には、エキス製剤 41 処方、54 品目が追加収載された。その後数回の追補を重ね、平成 18 年には、148 処方、798 品目のエキス製剤が薬価収載されるに至っている³⁾。

昭和 51 年の薬価収載以来、エキス製剤の需要は着実に増加し、医薬品総生産額における漢方製剤の占める比率は、平成 4 年には、3.1%（1542 億円）となった。しかし、その後薬価引き下げや副作用問題などの影響を受け、平成 11 年には 1.6%（879 億円）まで減少したものの、平成 12 年には 1.6%（981 億円）、平成 13 年には 1.5%（983 億円）、そして、最近は微増で推移している⁴⁾。

教育の場において、昭和 51 年に開設された富山医科薬科大学では、国立大学で初めて漢方医学を卒前教育カリキュラムに取り入れており四半世紀を経て、平成 15 年には、全国大学医学部・医科大学 80 校中 75 校（93.7%）に漢方医学のカリキュラムが導入されている。また、薬学部においても全国大学薬学部・

薬科大学 46 校中 41 校（89.1%）が漢方医学の講義を実施している⁵⁾。

平成 15 年の調査によると⁶⁾、72.1%の医師が漢方薬の臨床使用を経験している。使用の動機としては、漢方薬の薬効・薬理に関する科学的データが報告され、学会等でも漢方が認められるようになったことや、西洋薬だけによる治療に限界を感じたため、および患者の QOL を高め、全人的医療ができる等が挙げられている。また、漢方治療における医療費抑制効果、すなわち、西洋薬による治療に比べ安価で治療効果の高いものもあることが報告されており⁷⁻⁹⁾、膨張し続ける医療費抑制の観点からも薬物療法の選択枝として期待されている。

これら漢方薬の普及に拍車をかけた根底には、先に述べた医学教育へのカリキュラム導入があるが、主たる要因はエキス製剤の保険収載である。

このように、漢方薬は現代医療の場に着実に定着しつつあるが¹⁰⁾、処方多くは、いわゆるエキス製剤であり古典製剤を使用する医師は限られている。

古典製剤の中で使用頻度の高い煎剤は、患者にとって煎じる手間があり^{11,12)}、また、古典製剤は高価な薬というイメージがあるため、エキス製剤に比べて受け入れられにくく、かつ、コンプライアンスの維持が困難になりがちである。しかし、漢方医学そのものは、古典製剤の使用経験を積み重ね、それにより体系化された経験医学であるので、エキス製剤を代替薬とみなすことに対する疑問の声がある¹³⁻¹⁵⁾。すなわち、製造工程の違い（注 1 図）に起因する成分の組成・含量のみならず、とりわけ、煎剤では煎じる行為そのものが治療の一部であるとも考えられている¹⁶⁾。エキス製剤のメリットは利便性であることは否めないが、古典製剤の有用性・活用についても十分に検討する必要がある。

そこで、本研究ではまず、古典製剤に価格的なデメリットがなければ、アドヒアランスの高い患者ではエキス製剤以上の高い効果が得られる可能性もある、という視点から、エキス製剤と古典製剤を価格面から比較した。

次に、古典製剤の煎剤と散剤の比較を行った。漢方製剤は、古くから様々な剤形が工夫され、経験上その処方に最適な剤形が伝承され、現在に至っているものと思われる。しかし、保険収載されている漢方製剤のほとんどが、煎剤をエキス化したもので、本来の剤形とは異なる剤形として用いられている処方も多い。

日本薬局方外生薬規格の付録「210 処方の漢方処方について」（以下、処方集）に収載されている古典製剤は 210 処方あり、そのうち、27 処方は、煎剤としても散剤としても使用できることが示されている¹⁷⁾。これら煎剤と散剤では、構成生薬の配合比は等しいものの、絶対量は散剤が煎剤の 2 分の 1 から 3 分の 1 である。すなわち、古来より散剤では、原料生薬量が少ないにもかかわらず同等の効果があると考えられ、使用されてきている。

そこで、両剤形が収載されている四逆散を例に、溶出試験を行い、散剤と煎剤の同等性を評価した。

また、漢方薬は元来中国から伝わったものであるが、日本と中国では煎剤に使用する生薬量が異なっており、明らかに中国では日本より用いる生薬量が多い¹⁸⁾。日本と中国とで使用する生薬量に違いのある原因としては、日本人と中国人の体質の違いや、生薬の裁断方法及び使用部位の違い、生薬の価格の違い、日本と中国で煎出に用いる水の硬度の違いなど、様々なことが理由として考えられている¹⁹⁻²²⁾。しかし、それらの影響について調べた文献は殆んどなく、憶測の域を出ないのが現状である。

また、薬局においても、投薬の際患者からミネラルウォーターで煎じる事の適否に関して、質問を受けることがしばしばある。そこで、水の硬度が煎液の状態にどのような影響をおよぼすのかについて調べた。

第 1 編 保険薬としての漢方エキス製剤と 煎剤の価格比較

現在、ほとんどの医療機関で漢方薬として用いられているのはエキス製剤である。エキス製剤はいわゆる煎じ薬（以下、煎剤）を乾燥エキス化したもので、簡便に服用でき、長期保存が可能な加工製剤である。

多くの病院・診療所や保険薬局では生薬を扱っておらず、健康保険で煎剤による治療を受けることができるのは、数少ない一部の専門機関のみである。自由診療により煎剤を交付する施設もあるが、一般に費用が高く、煎剤を毎日服用すると、通常、月額 2 万円～5 万円ほどかかるとの報告がある²³⁾。しかし、煎剤の原料となる生薬はエキス製剤が薬価収載されるより以前から既に保険薬であり、現在、約 250 種類を用いることができ、それらの組み合わせにより日本で発売されているエキス製剤の処方のもとより、汎用されるほとんどの処方を調剤することが可能である。また、煎剤は、エキス製剤では困難な、患者個々に合わせた生薬の処方が可能であり、きめ細かな対応ができる²⁴⁾。

エキス製剤は、その製造工程における濃縮・乾燥の過程で、煎剤とは成分含量に差の出ることが報告されており、煎剤により蓄積された症例による経験治療をエキス製剤により行うことについては異論がないわけではない¹³⁻¹⁵⁾。したがって、調製に手間がかかることや保存がきかないなどの煎剤の欠点はあるものの、これら欠点を克服することのできる患者、すなわち、自己の治療に対して積極的に取り組むことのできる、アドヒアランスの高い患者にとっては、エキス製剤の簡便さのみが、有利に働くとは限らない。そのため、薬剤選択の最も単純な要素である価格面において、煎剤とエキス製剤を比較することには意味があると思われる。

以上のような背景から、保険薬としての煎剤およびエクス製剤の単純な 1 日の価格（第 1 章）、煎剤を調剤したときに加算される湯薬調剤料を加味した価格（第 2 章）、および指標成分^{注 2, 25)} 含量当たりの価格（第 3 章）を比較検討した。

第 1 章 エキス製剤と煎剤の価格比較

エキス製剤は、最も一般的と考えられるA社の医療用漢方エキス製剤 128 品目および、それと同一処方をする他社（B、C、D、E、F 社）エキス製剤も比較対象に加え、1 日量あたりの価格を用いて比較した。煎剤は、A 社医療用添付文書に記載されている構成生薬およびその重量を用いて価格計算した。³⁾

煎剤およびA社エキス製剤の1日量の価格比較では、128 処方中、全ての処方で煎剤がエキス製剤より安価であった。処方によっては両製剤間に大きな価格差があり、エキス製剤が煎剤の最大で 5.0 倍、平均 2.4 倍の価格となり 3 倍以上の価格差のあるエキス製剤が 29 処方あり、2 倍以上になると 86 処方となった。図 1 に、価格差の大きい順に整理して示した。最も価格差が大きかった柴苓湯（図 1-(1)）では、エキス製剤が1日当たり 500 円（A 社）であるのに対し煎剤は 150 円と、350 円安価であった。特に、構成生薬に柴胡が含まれている小柴胡湯加桔梗石膏、柴陷湯、柴朴湯などで価格差の大きい傾向にあった。一方、A 社以外のエキス製剤の価格は、A 社に比べ同等もしくは低く設定してあるため、6 社の最低価格と比較した。128 処方中、煎剤と同等もしくは安価なものが 21 処方あり 10 円から 30 円の差があった。エキス製剤のほうが高価であった 107 処方では最大で 5 倍、平均 1.7 倍の価格となり 2 倍以上の価格差のあるエキス製剤が 39 処方あった。最も価格差が大きかったのは柴苓湯でエキス製剤が1日あたり 480 円であるのに対し煎剤は 150 円と 330 円の価格差があった。A 社と A 社以外のエキス製剤 1 日分の価格差の大きいものとして、最大で小柴胡湯の 150 円ほか、7 処方に 100 円以上の差が見られた。

価格（円）

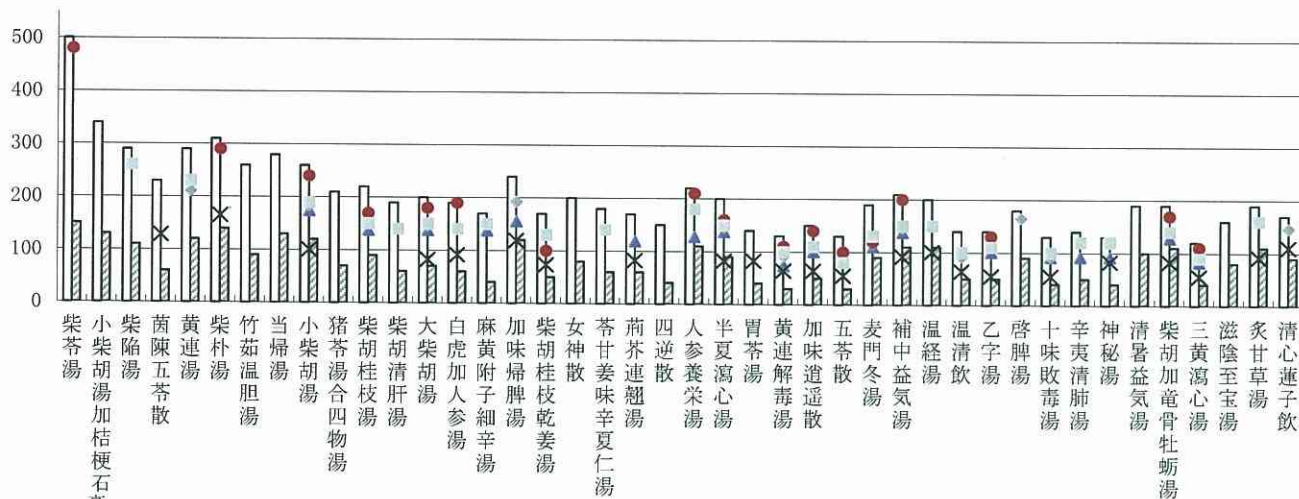


図1-(1)

価格（円）

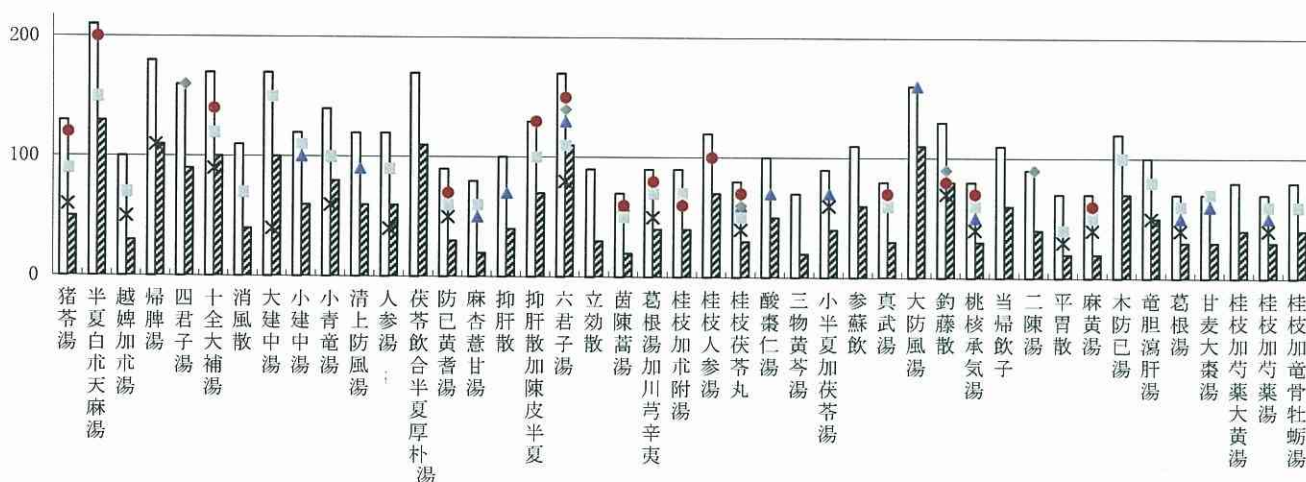


図1-(2)

価格（円）

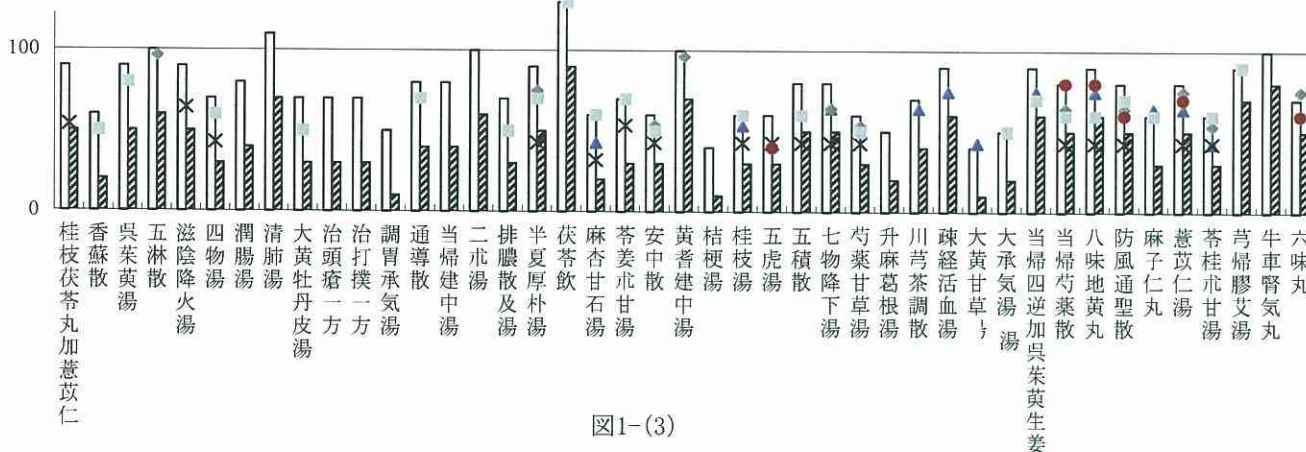


図1-(3)

図1 エキス製剤と煎剤の価格比較(1日あたり)

□ A社 ▲ B社 × C社 ◆ D社 ● E社 ■ F社 ▨ 煎剤

第 2 章 煎剤を調剤したときに加算される

湯薬調剤料を加味した価格の比較

煎剤の場合、エキス製剤とは異なり、保険制度上の湯薬調剤料が患者負担となる。そこで、この加算を加味した価格比較を行った。投与日数としては、最も標準的と考えられる 30 日分を採用した。調剤基本料は、一般的な保険薬局を想定し、「処方せん受付回数月 4,000 回以下、特定の医療機関に係るもの 70%以下」³⁾とした。(表 1)

表 1 調剤報酬点数一覧

調剤報酬 = 調剤基本料 + 調剤料 + 薬剤料 + 管理料 + 加算料

調剤基本料

	70%以下	70%以上
4000 枚以下	42 点	42 点
4000 枚以上	42 点	19 点

調剤料

区 分	所 定 単 位	調剤技術料
内服薬	1. 14 日以下の場合	
	イ. 7 日目以下の部分(1 日分につき)	5 点
	ロ. 8 日目以上の部分(1 日分につき)	4 点
	2. 15 日分以上 21 日分以下の場合	68 点
	3. 22 日分以上	77 点
浸煎薬	1 調剤につき(4 調剤以上は算定できない)	190 点
湯 薬	1 調剤につき(4 調剤以上は算定できない)	190 点
一包化薬		97 点
屯服薬	1 回の処方せんにつき(剤数にかかわらず)	21 点
注射薬	1 回の処方せんにつき(剤数にかかわらず)	26 点
外用薬	1 調剤につき(4 調剤以上は算定できない)	10 点

計算方法の例として、小柴胡湯の保険点数の内訳を表 2 に示す。エキス製剤の保険点数の内訳は、各々の薬剤料 30 日分（1 日量の点数×30）、内服薬調剤料 77 点、調剤基本料 42 点、薬学管理料 22 点であり、合計 921 点となる。煎剤では、1 日量の価格（円）×30 を点数換算した 361 点に湯薬調剤料 190 点、調剤基本料 42 点、薬学管理料 22 点を加えて合計 615 点となる。

表 2 小柴胡湯の保険点数の計算例 (単位：点)

	エキス製剤	煎 剤
薬剤料 (30 日分)	26×30	361
調剤料	77	190
調剤基本料	42	42
薬学管理料	22	22
合 計	921	615

図 2 に各製剤の 30 日投与分の保険点数計算結果を示す。湯薬調剤料を加味すると、A 社のエキス製剤全 128 処方のうち、図 2-(3) の「↓」右側の桂枝加芍薬湯以下 28 処方が煎剤より安価となり、最大差 470 円であった。しかし、これら 28 処方の価格差は、エキス製剤が高価な 100 処方に比べて小さく、柴胡や人参などの比較的高価な生薬を含む柴苓湯や小柴胡湯加桔梗石膏などでは、エキス製剤が煎剤の価格を上回り、かつ、価格差も大きかった（図 2-(1)）。最も価格差の大きい柴苓湯では、30 日分で 9450 円の差となり、煎剤の約 2.4 倍であった。

6 社最低価のエキス製剤では、煎剤より高価なものが 128 処方中 40 処方あり、価格差の大きい柴苓湯では、30 日分で 8850 円の差となり、煎剤の約 2.3 倍であった。エキス製剤のほうが高価なものは 88 処方あり、そのうちの 22 処方で 1000 円以上安価であった。

また、A 社と A 社以外のエキス製剤を 30 日分で比較すると 1000 円以上の差があるのは 55 処方ありその中で 3000 円以上の差があるのは柴朴湯、大柴胡湯、小柴胡湯、半夏瀉心湯、補中益気湯などの 8 処方であった。

価格 (円)

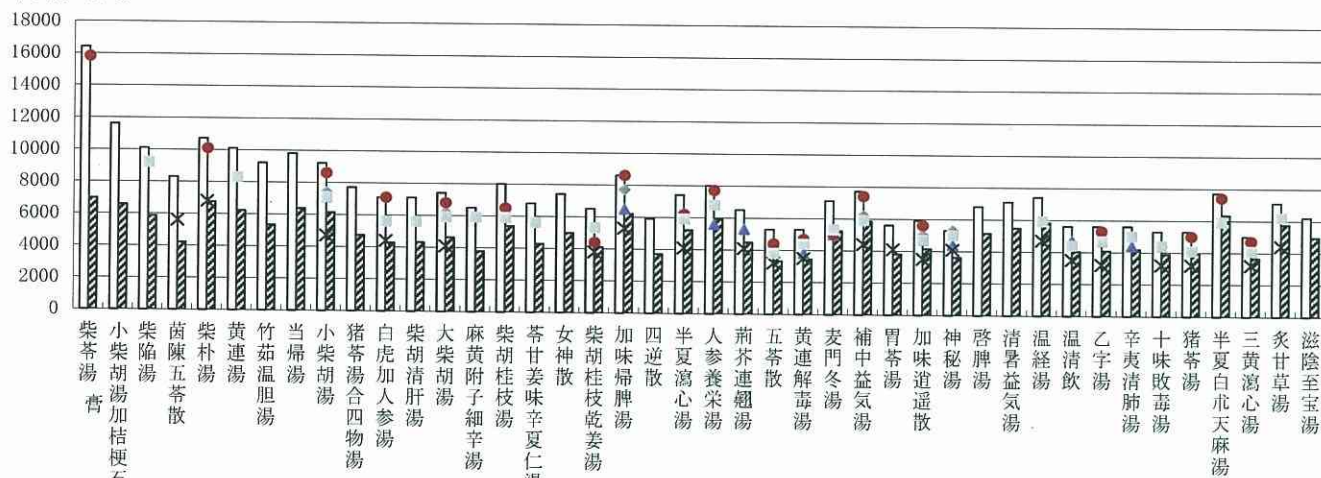


図2-(1)

価格 (円)

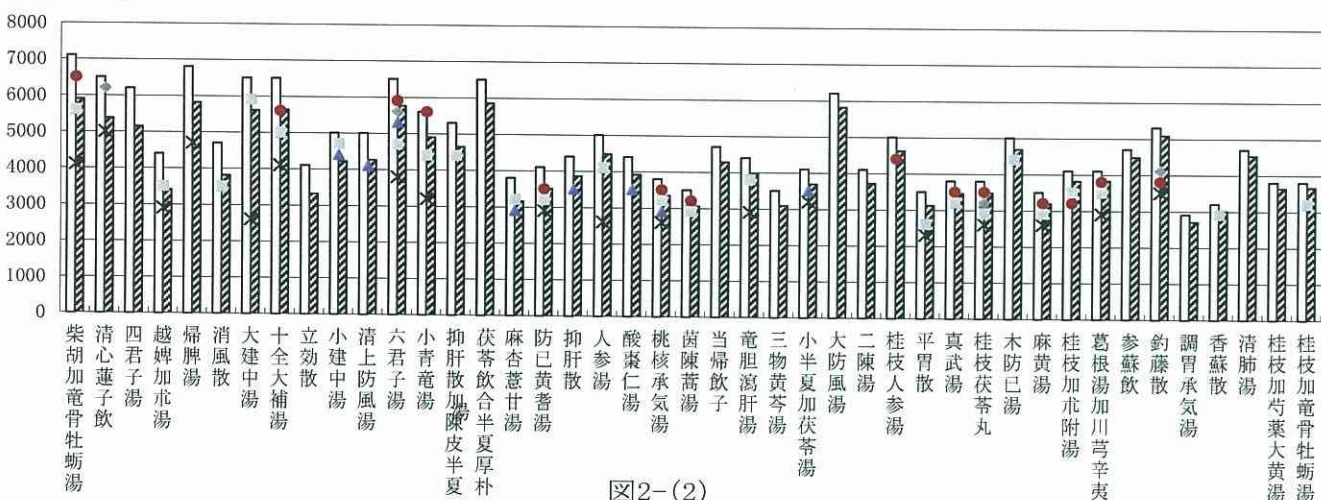


図2-(2)

価格 (円)

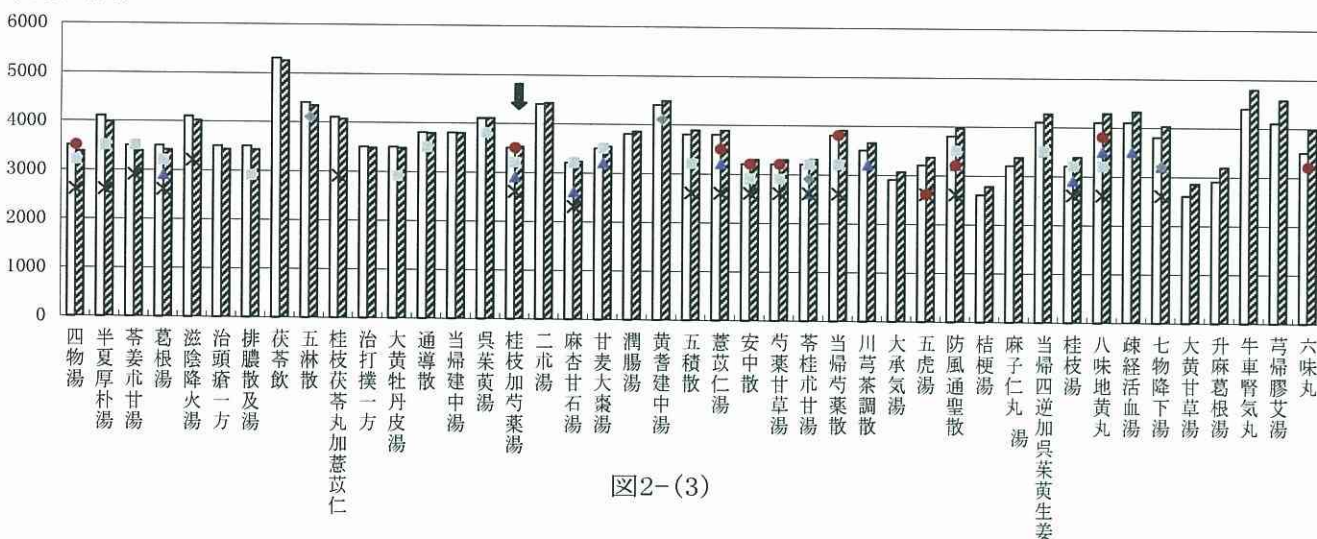


図2-(3)

図2 湯薬調剤料を加味したエキス製剤と煎剤の価格比較(30日あたり)

□ A社 ▲ B社 × C社 ◆ D社 ● E社 ■ F社 ▨ 煎剤

第 3 章 指標成分含量当たりの価格の比較

第 1 章において価格差の大きい処方の中から、知名度の高い 6 処方(表 3)について、A 社エキス製剤と煎剤の指標成分含量当たりの価格を算出し、比較した。指標成分の定量には HPLC を用い、エキス製剤と煎剤の 1 日量中の含量を測定した。測定成分は指標成分である saikosaponin b₂ (柴胡由来、以下 SA)、baicalin (黄芩由来、以下 BA)、glycyrrhizic acid (甘草由来、以下 GL) を選択した。

表 3 煎剤の構成

	柴苓湯	小柴胡湯 加桔梗石膏	柴陷湯	柴朴湯	大柴胡湯	小柴胡湯
柴胡	5	7	5	7	6	7
黄芩	3	3	3	3	3	3
甘草	2	2	2	2		2
半夏	4	5	5	5	4	5
大棗	3	3	3	3	3	3
人參	3	3	2	3		3
生姜	1	1	1	1	1	1
桂皮	2					
白朮	3					
沢瀉	4					
猪苓	3					
茯苓	3			5		
桔梗		3				
石膏		10				
黄連			2			
枳椇仁			3			
厚朴				3		
蘇葉				2		
芍薬					3	
枳実					2	
大黄					1	

指標成分とは、エキス製剤と煎剤との定量的同等性を確保するための指標となる成分であり、エキス製剤の製造工程で最終製品と標準湯剤の比較試験に用いられている。標準湯剤とは、市販されている生薬の中で最も標準的と考えられる生薬を用いて、表 4 に示す方法で調製するよう規定されている²⁵⁾。エキス製剤は 1 日量 7.5 g、(柴苓湯は 9.0 g)、煎剤は表 3 に示す生薬の組み合わせを、表 4 に示す方法で煎じたる液全量を用いた。

表 4 標準湯剤^{注3)}の調製方法²⁵⁾

1. 標準液の処方は古典に従い設定する。なお、古典によりその処方に違いがある場合には、より標準的と考えられる処方を選択すること。
2. 調製方法は、各処方ごとに設定することを原則とするが、概ね、全生薬量の20倍の水を加え、(沸騰してから)30分以上加熱煎出し、ろ過したとき、加えた水量の半量のろ液を得る方法によることが妥当と考えられる。

6 種製剤の 1 日量あたりの指標成分含量を図 3 に、指標成分含量あたりの価格を図 4 に示す。図 3 に示すように、1 日量あたりの指標成分含量は BA、GL では、約 1.3 倍～2.0 倍、煎剤がエキス製剤より多かったが、SA では 6 処方中 4 処方、約 1.1 倍～1.7 倍、エキス製剤が煎剤より多かった。次に指標成分含量あたりの価格に換算すると (図 4)、エキス製剤の低力価および高薬価が反映されるため、結果としてエキス製剤が高価になった。BA では 3.2 倍～5.7 倍、GL では 3.0 倍～6.7 倍、SA では 1.9 倍～3.7 倍、エキス製剤が煎剤より高価であった。

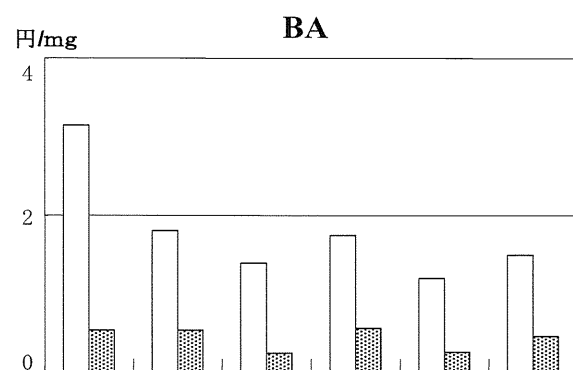
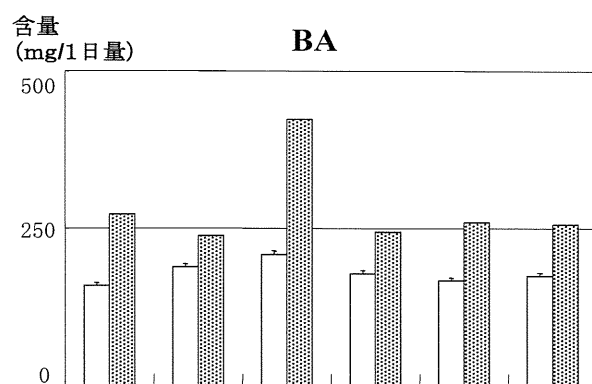
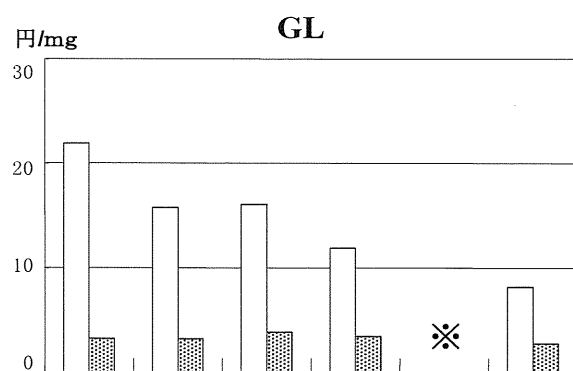
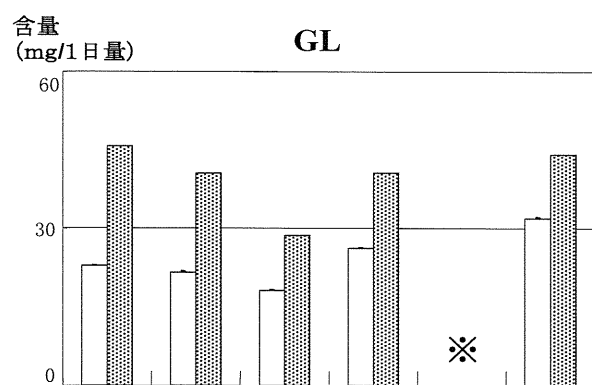
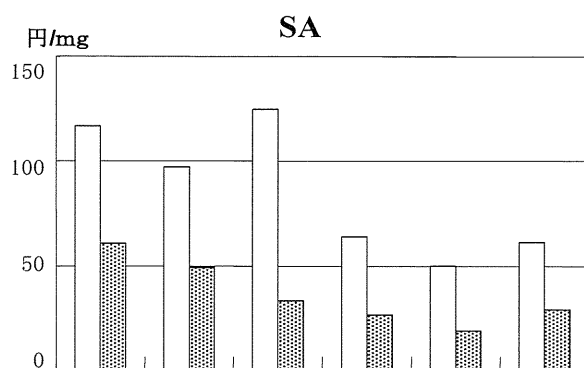
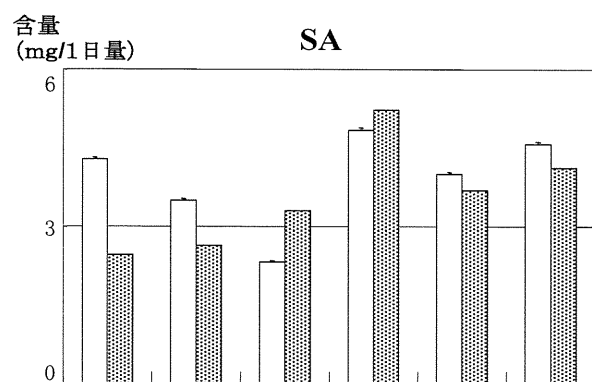


図3 1日量あたりの指標成分含量
※甘草は含まれていない

□ エキス剤 ▨ 煎剤

図4 指標成分含量あたりの価格
※甘草は含まれていない

□ エキス剤 ▨ 煎剤

第 4 章 本編の考察

本研究では、漢方薬の価格を、治療薬の選択を左右する重要な判断基準のひとつとしてとらえ、第 1 章：単純な 1 日量の価格、第 2 章：煎剤を調剤したときに加算される湯薬調剤料を加味した価格、および、第 3 章：指標成分含量当たりの価格、という 3 つの観点から検討した。

その結果、第 1 章では、128 処方中全ての処方で煎剤はエキス製剤の価格を下回り、第 2 章でも、煎剤とエキス製剤の調剤料に 1130 円の差があるものの、煎剤のほうが安価となるものは 100 処方におよぶことが明らかとなった。

平成 14 年 4 月の医療保険制度の改定で、麻薬及び向精神薬を除く医薬品の投与制限が撤廃²⁶⁾された。その結果、60 日分、90 日分等のいわゆる長期投与の処方せんが数多く発行されているのが現状であり、長期になるほど負担金に占める湯薬調剤料の比率が減少するために、投与日数の増加は煎剤の価格に有利に働くと考えられる。

指標成分は、多成分系である漢方薬の他の成分の煎出率の目安となる成分であり、煎剤とエキス製剤とで、同様のグレードの生薬を用いているならば、3 つの指標成分の含量比は同じような挙動を示すと考えられる。

図 3 に示すように、BA と GL に関してはすべて煎剤が高い含量を示したが、SA の含量は 4 処方においてエキス製剤が同程度、あるいは煎剤を上回る傾向にあった。この原因として、図 5 に示すような煎出中に起こる saikosaponin の構造変化が考えられる。すなわち、saikosaponin b_2 は saikosaponin d の酸性および熱時加水分解によって生成されるため、煎じる時間の長さに依存して増加し、そのため、本研究における 40 分間の煎出では未変化の saikosaponin d が残存している可能性があり、エキス製剤の煎出時間の長いこと、あるいは原料生薬

である柴胡の品質差が原因と思われた²²⁾。

柴胡を主薬とする漢方処方では、目的として、抗炎症作用を期待する場合が多く、古典では、これらの処方に煎じ方として、『再煎』すなわち滓を濾した後煎液をさらに半量になるまで再度加熱し、服用するように記載されている。

今回の実験では、標準湯剤の煎じ方に従ったため、SA の煎出が低かった可能性がある。また、saikosaponin b₂は抗炎症効果の強いことが知られていることから²⁷⁻³²⁾、『再煎』による saikosaponin b₂の挙動を今後検討しなければならない。

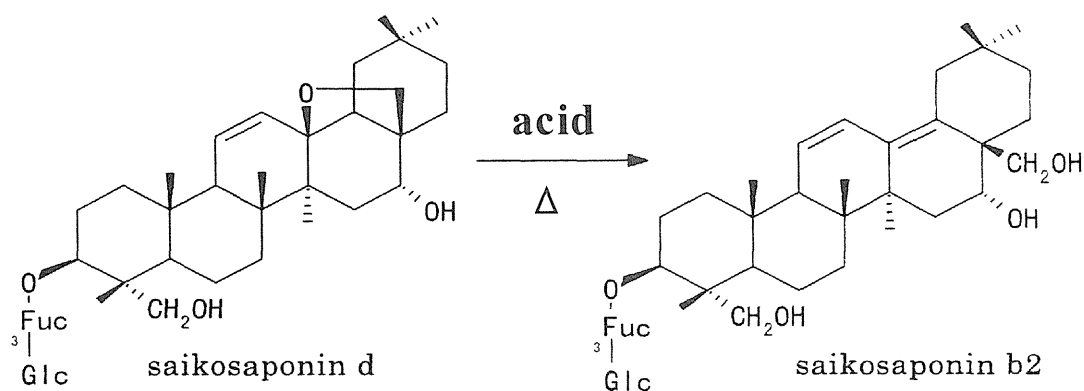


図 5 Saikosaponin d の加水分解

また、指標成分含量あたりの価格に換算すると、エキス製剤の低含量および高薬価が反映されるため、結果としてエキス製剤が高価になった。煎剤はエキス製剤よりも安価で高含量であることが示され、臨床的有用性が示唆された。

煎剤は煎じる手間が省略できず、また薬局では生薬の在庫設備が必要になるなどの欠点はあるものの、保険の範囲で安価に利用できることが明らかとなった。エキス製剤については、成分不足や製造工程中の有効成分の散逸などの問

題点も指摘されていることから^{13, 15, 33-38)}、煎剤の利用増加によって、さらなる有効な治療効果が見出されるかもしれない。

平成 14 年 4 月の医療保険制度の改定以来、後発医薬品の使用推進²⁶⁾による医療費の削減効果が期待されている中で、風邪症候群の患者 875 名に対し、西洋薬単独、西洋薬・漢方薬（エキス製剤）併用、漢方薬（エキス製剤）単独の 3 群における薬剤数、薬剤投与日数、薬剤費の比較をした赤瀬らの報告⁹⁾によると、平均薬剤数は西洋薬単独群 2.9 剤、西洋薬・漢方薬併用群 2.7 剤、漢方薬単独群 1.2 剤、平均薬剤投与日数はそれぞれ 6.7 日、5.0 日、4.0 日、さらに平均薬剤費においても、1357 円、1075 円、485 円と漢方薬単独投与群に治療日数、薬剤費ともに有用性が示された。

この報告はエキス製剤についての報告ではあるが、煎剤を上手に使用することで、さらに医療費抑制効果^{7, 9)}が期待できるものと考えられる。そのため、治療が長期に渡る疾患（療養型病床）などでの利用と同時に、特に、本研究でとりあげた柴胡剤（柴胡を含む処方）のように、患者負担金額が 1 日当たり 100 円以上の差で煎剤がエキス製剤より安価であり、かつ、長期に服用するものでは、その効果は大きくなる。

なお、価格比較のひとつとして、指標成分あたりの比較を行ったのは、漢方製剤の力価の指標として他に適当な目安がないためである。指標成分含量は厚労省の定める煎剤とエキス製剤の定量的比較尺度であるものの、これにより全ての生薬成分の煎出率を評価できるものとは考えられない。煎出方法の条件により、煎剤間、エキス製剤間、あるいは煎剤とエキス製剤の間で組成および質の異なる薬へと導かれる可能性は否定できない。このことについては更に 3 編以降の官能検査の章で述べる。

第2編 漢方処方四逆散の散剤および煎剤 の同等性

漢方製剤は古くから様々な剤形が工夫され、治療に応用されている。中でも煎剤、散剤、丸剤および軟膏剤などが広く知られている。漢方処方には古方、後世方および経験方を含め数多くの処方が存在している。これらは必ずしもその有効性が保証されているとは言い難いが、臨床的に汎用されているような処方には、長い年月をかけ、その効果が確認されてきたものと考えられ、さらに、この臨床経験に基づく評価は、剤形と効果の違いにまで及んでいる。

日本薬局方外生薬規格の付録「210 処方の漢方処方について」（以下、処方集）には、210 の汎用漢方処方が収載されており、その内、27 処方では、煎剤のみならず散剤あるいは丸剤としても服用可能であることが示されている。¹⁷⁾

処方名（方剤名）に「散」とつくものは散剤の形で、「丸」とつくものは丸剤で服用することが傷寒論などの古典に記載されている。本来「散」あるいは「丸」として服用されていたものをあえて煎じて用いた場合、それを「料」と呼ぶ。³⁹⁻⁴²⁾

上述の処方集において、散剤で使用される1日の生薬量は「料」に比べて少なく、およそ2分の1から3分の1である。通常、煎剤は1日量の生薬を煎じ、その煎液を3回に分けて服用するのに対し、散剤では同一の原料生薬を粉末にし、その1~2 gを1日3回服用する。「散」から「料」への生薬量の換算は経験的になされているものであり、生物学的同等性などの科学的根拠には乏しい。また、「散」が「料」に比べて同等以上の効果を示すならば、生薬量の少ない「散」を用いることで医療費の削減に寄与できる可能性もある。

煎剤は生薬の熱水抽出液を服用するものであり、これに対し散剤は原料生薬を粉碎した粉末をそのまま服用するため、ほぼ、生薬そのものを服用するのと

同じである。丸剤は散剤を蜂蜜等で練り小球状にして服用するものであるから、原料生薬由来の成分としては散剤と変わらない。この加工上の違いと成分含量および効果について幾つかの報告がある。

瀬戸らは、桂枝茯苓丸の煎剤、散剤、スプレードライ法により調製したエキス剤（以下、SX）およびフリーズドライ法により調製したエキス剤の成分含量を水溶性成分、精油成分、脂溶性成分に分けて比較し、煎剤は水溶性成分の含量は高いものの脂溶性成分では散剤に劣り、SX では精油および脂溶性成分が散剤に比べて低いことを明らかにした⁴³⁾。また、荻田らは、桂枝茯苓丸の散剤を打錠した錠剤 1 日 3.0 g を投与した群と、原料生薬 20 g（1 日分）から調製したエキス顆粒を投与した群とを、更年期障害の改善率について比較し、錠剤は、原料生薬量が少ないにもかかわらず、有意に効果が高いことを示した⁴⁴⁾。このとき、精油成分含量は錠剤が高く、水溶性成分含量はエキス顆粒が高いこともあわせて示している。著者らもまた、桂枝茯苓丸では、丸剤が煎剤に比べ、レイノー症状の血流改善作用の強いことを、サーモビューワーを用いた研究で示したことがある⁴⁵⁾。

第 1 編において著者は、医療用漢方エキス製剤と保険薬としての煎剤の価格および成分含量を比較し、煎剤が高含量・低薬価であることを見出し、薬剤経済的な視点から、煎剤の有効利用について報告した⁴⁶⁾。そこで、本編ではさらに、煎剤に比べて原料生薬量の少ない散剤が、煎剤と同等性を有する可能性があるかを検討することとした。先の煎剤と散剤あるいは丸剤との同等性に関連する報告をまとめると、次の 3 つの視点から、剤形間での同等性の違いを推測することができる。第 1 点目は、煎剤は煎出過程において精油成分の散逸があること。また、第 2 点目は、煎剤に用いるキザミ生薬の表面積は散剤に比べて小さいため、脂溶性成分の溶出性が低く⁴⁷⁾、そのため、散剤に比べ臨床効果の

劣ることが示唆されていること^{44, 45)}。第 3 点目は、四逆散の散剤と煎剤の成分含量を比較した研究では、GL の抽出量は抽出液の pH の影響を受けること⁴⁷⁾、また、前編で示したように、柴胡を含む漢方製剤では、SA の含量が煎液の pH の影響を受けている可能性があり^{46, 48)}、成分の溶出が pH の影響を受けることである。つまり、煎剤では煎液の pH に、散剤では消化管内の pH に成分溶出が依存することが考えられる。そこで本研究では、第 3 点目に着目して、pH 依存的な溶出性を示す可能性のある成分を用い、同等性との関連性を調べた。

すなわち、四逆散をモデルに、第 1 章では、散剤および煎剤中の指標成分である SA および GL の含量を測定し、さらに、第 2 章では、pH の異なる条件下で、四逆散散剤の溶出試験を行い、SA および GL の溶出プロフィールを調べ、煎剤と散剤とで、1 日量中に含まれるこれらの成分量を比較検討した。

第 1 章 散剤中および煎剤中の SA および GL 含量の比較

散剤 12.5g 中の SA および GL 含量 (mg) は、それぞれ、 19.5 ± 4.0 および 102.7 ± 10.7 であった。この散剤中の含量はまた、そのまま、煎剤の構成生薬合計 12.5g 中の含量とみなすことができる⁴³⁾。この値を散剤の 1 日服用量 6.0g に換算し、煎剤の 1 日量 125mL (pH 5.2 ± 0.1) 中の含量と併せて表 5 に示した。煎剤に比べ散剤では、SA 含量が約 5 倍高く、通常の煎じ方では、煎剤の原料生薬 12.5g 中に含まれる SA 19.5mg のうち、約 9% しか煎液中には溶出しないものと考えられた。一方 GL の含量は、散剤と煎剤とで差は無く ($p < 0.05$)、煎剤中への原料生薬からの煎出率は約 46% ($46.8/102.7 \times 100$) であった。

表 5 散剤（原料生薬）と煎剤中の SA および GL 含量

	原料生薬 (mg / 12.5g)	散剤 (mg / 12.5g) [mg / 6.0g]	煎剤 (pH 5.2 ± 0.1) (mg / 12.5g)
SA	19.5 ± 4.0	19.5 ± 4.0 [9.4 ± 1.9]	1.80 ± 0.19 (煎出率 9%)
GL	102.7 ± 10.7	102.7 ± 10.7 [49.3 ± 5.1]	46.8 ± 1.74 (煎出率 46%)

第 2 章 散剤の溶出試験と溶出量の測定

四逆散は柴胡、芍薬、枳実および甘草を 5 : 4 : 2 : 1.5 の割合で含んでいる。今回この 4 種類の生薬のうち甘草の成分であるグリチルリチンを含有する錠剤の医療用医薬品情報集を参考に、⁴⁹⁾ パドル法にて溶出試験を行った。溶出液として pH 1.2 (日局第 1 液)、pH 4.0、pH 6.8 (日局第 2 液) および水 (約 pH 6.5) を用い、溶出試験開始から 5、15、30、60、120 および 240 分後に溶出液を採取した。

散剤の溶出試験結果を図 6 および図 7 に示す。また、煎剤中の含量との比較を表 6 に示す。図中の破線は散剤 6.0g 中の SA および GL 含量の平均値±標準偏差に相当する。SA の溶出は pH が低いほど高く、pH 1.2 のとき、最も溶出し、pH 6.8 ではほとんど溶出しなかった。しかし、散剤中の含量に比べ、溶出量は低く、pH 1.2 の 240 分の溶出量 2.4 mg は散剤中の含量の 25%であった。これに対し GL は pH が高いほど溶出されやすく、溶出液に pH 6.8 あるいは水を用いたとき、散剤中の含量の 100%が 30 分以内に溶出した。

表 6 散剤の溶出試験および煎剤中の含量

	散剤中の含量 (mg / 12.5g) [mg / 6.0g]	散剤からの溶出量 (mg/6.0g)	煎剤 (pH 5.2±0.1) (mg / 12.5g)
SA	19.5±4.0 [9.4±1.9]	2.4±0.04 (溶出率25%) (pH 1.2)	1.80±0.19 (煎出率 9%)
GL	102.7±10.7 [49.3±5.1]	52.1±0.85 (溶出率100%) (pH 6.8)	46.8±1.74 (煎出率46%)

溶出量
(mg/6g)

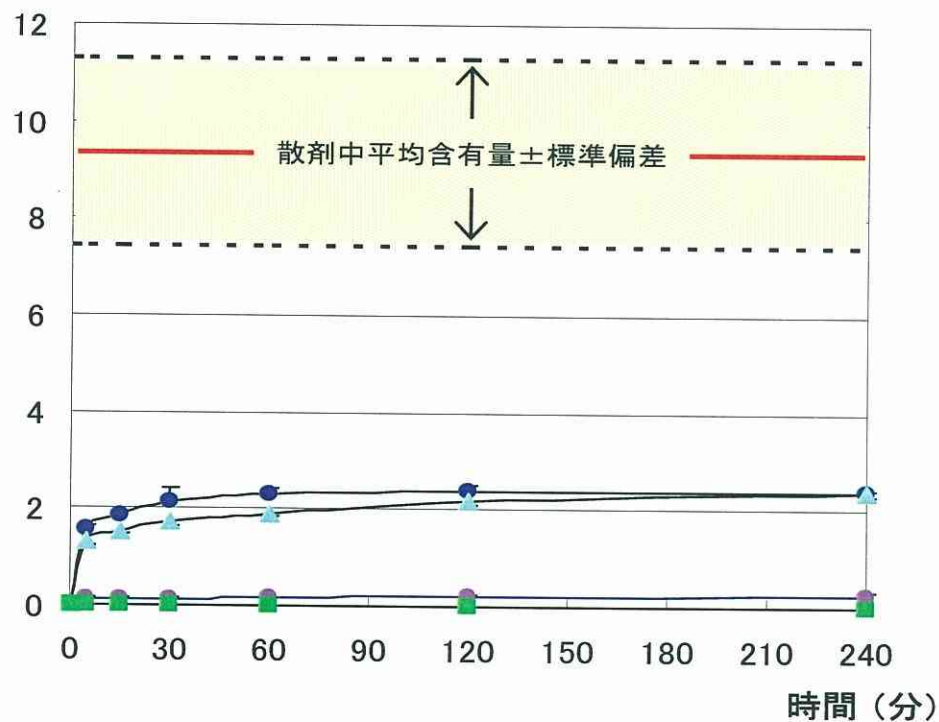


図 6 四逆散からの SA 溶出量

溶出量
(mg/6g)

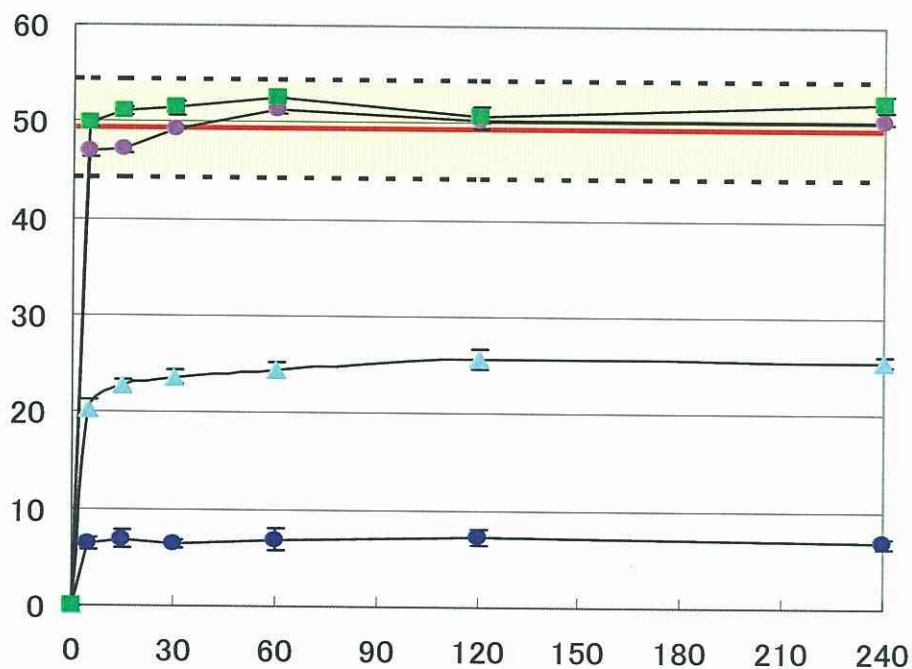


図 7 四逆散からの GL 溶出量 時間 (分)

● : pH1.2 ▲ : pH4.0 ■ : pH6.8 ● : purified water pH 6.5

第 3 章 本編の考察

第 1 章から、散剤では原料生薬量が煎剤の約 1/2 であるにもかかわらず、1 日服用量あたり、SA では 5 倍、GL では同量 (1.05 倍) が含有されていた。このことから、散剤は煎剤に比べて、成分含量的に劣らないものと考えられた。

第 2 章、溶出試験の結果から、SA は、最も溶出された pH 1.2 (日局第 1 液) においても、試験液量 900mL に対して 2.4 mg までが溶出の限界であり、溶解律速または SA に変換されない saikosaponin d の残存が強く示唆された。このことから、四逆散の散剤を服用した場合、SA の溶出量は服用時の胃液の量および pH に依存して変動するものと考えられた。散剤の 1 日量 6.0g が含有する SA の絶対量は 9.38 mg であり、煎剤の 1 日量 1.84 mg より多いものの、固形製剤に含有される成分は溶出しなければ利用されないことから、必ずしも、散剤の高含量をもって、煎剤より優れるとは言えない結果であった。しかし、散剤の SA 含量が多いことは、漢方薬の長い使用経験上、散剤が煎剤に比べ原料生薬量が少ないにもかかわらず同等の効果があるとして扱われてきた理由の一つとして考えることができる。また、GL については、pH 6.8 (日局第 2 液) において溶出は速やかであり、散剤と煎剤とで含量は変わらないことから、小腸以下の消化管の環境である pH 6.8 において、散剤の含有全量が放出され、煎剤と同等の力価を示すものと思われる。

多成分系である漢方薬の効果は、それぞれの成分の作用が組み合わせられた結果として発揮され则认为られており、今回検討した SA と GL の含量あるいは溶出性のみから煎剤と散剤の薬理学的な同等性を評価できるわけではない。しかし、経験的に同一処方の剤形違いとして、同一の治療目的に散剤と煎剤が存在し、散剤の原料生薬量が少なくすむことに対する疑問があった。著者は、その疑問のわずかな部分ではあるが、SA と GL では、散剤は煎剤に比べ含量は劣っておらず、その理由は煎剤が原料生薬を単に熱水抽出した製剤であり、そのため、成分によっては十分な抽出が得られていないこと、そして、散剤では、内服後に消化管の pH 環境が酸性から中性領域まで変化に富むため、熱水では十分

に抽出できなかった成分についても、溶出される可能性があることを示した。
すなわち、本実験によって、散剤は原料生薬量が少ないにもかかわらず、GL および SA の含量は劣らず、同等の効果を示す可能性が示唆された。

ここで、第 1 編でおこなったエキス製剤と煎剤の価格比較と同様の方法で更に散剤を加え 1 日分および 30 日分の価格を比較し、表 7 に示す。

表 7 エキス製剤、煎剤および散剤の価格比較

	1 日分 (円)			30 日分 (円)		
	エキス製剤	煎剤	散剤	エキス製剤	煎剤	散剤
四逆散	150	40	20	5910	3710	2190
桂枝茯苓丸	80	30	10	3810	3490	1890
当帰芍薬散	80	50	10	3810	3910	1890
加味逍遥散	150	50	10	5910	4150	1890
八味地黄丸	90	60	20	4110	4290	2190
六味丸	70	50	10	3510	3980	1890

※散剤には自家製剤予製剤加算
180円が含まれる

1 日分の比較では散剤が 10 円から 20 円と更に低価格となった。30 日分の比較では、散剤には自家製剤予製剤加算³⁾ 180 円が加算されるものの、煎剤より更に約 2000 円低価格となり、医療費抑制効果が大きく期待できる結果となった。

散剤の利用による薬剤費削減の可能性は高く、今後、散剤の利用促進、臨床効果と薬剤費の削減効果に関する研究へと進めたい。

また、溶出試験の結果から、生薬成分によっては、消化管液に対して溶解律速をおこす可能性があり、単に、含量のみでは比較できないことも明らかとなったため、さらなる実験として、胆汁酸等を含有させ、より消化管の環境を模した試験液による溶出試験を行い、同等性を詳細に評価したい。⁵⁰⁾

次に、SA の溶出に関して、第 1 編での考察も含めて考えてみたい。SA は原料生薬中に存在する絶対量以上に、酸性環境下、saikosaponin d の加水分解により生じている可能性がある。本編において四逆散中の SA を抽出する際には pH 1.2 の日局第 1 液とメタノールの等量混合液を抽出溶媒とし、超音波を照射している。また、最も溶出量の多い溶出液は pH 1.2 の日局第 1 液であった。これらのことから、第 1 液の溶出試験において測定された SA は saikosaponin d の加水分解物が主であり、散剤そのものからの溶出と呼ぶには問題があるかもしれない。しかし、本編における溶出試験の目的は、胃液あるいは腸液の環境中での経時的成分濃度変化を調べることであり、その点において、散剤の評価は妥当に行われているものと考えられる。

第3編 漢方薬の煎出に及ぼす水の硬度と pH の影響

漢方薬を煎じ、煎液とした場合、同じ生薬を使用したとしても、その煎液は常に一定ではなく、種々の因子が影響し、一定の再現性を得ることは、困難である⁵¹⁾。

谿らの報告⁵²⁾では、15人の患者に煎じ方を指導し、煎じてもらったとき、煎じ上がりの量において2～6倍、指標成分で比較すると2.5倍以上の差を示し、また野口らも同様に抽出成分量に差があることを報告^{34, 35)}をしている。

その変動の影響因子は、水の仕込み量、煎じる時間、煎じあがりの液量、抽出時の温度（火加減）やろ過時の温度と言われている^{13, 14)}。ただし、これらの因子はいわゆる慣れや熟練の度合いによるもので、その誤差は訓練により減少可能であり、また、水の仕込み量、煎じる時間、煎じあがりの液量などは至適条件が報告⁵³⁾されているため、操作上の問題として位置づけられる。

しかし、煎じる際の水の違いによる抽出成分および量などに対する影響については検討がなされておらず、薬効に影響する別の因子として解決すべき問題である。

さらに、最近では自然・健康ブームや水道水の安全性に対する不安などから、ミネラルウォーターに対する消費者の関心が高まっており、その年間消費量は年々増加している^{54, 55)}。

薬局においても投薬の際、ミネラルウォーターで煎じる事の適否についての質問を受けることがあり、患者がミネラルウォーターを用いて煎じることも考えられる。

また、全国浄水場 5722 施設における水道水の硬度調査⁵⁶⁾によると、地域によ

っても水硬度が異なり 15 mg/L 以下～300mg/L を超えている施設もあり(図8)、それによる煎液成分や効果の違い等も懸念されるところである。

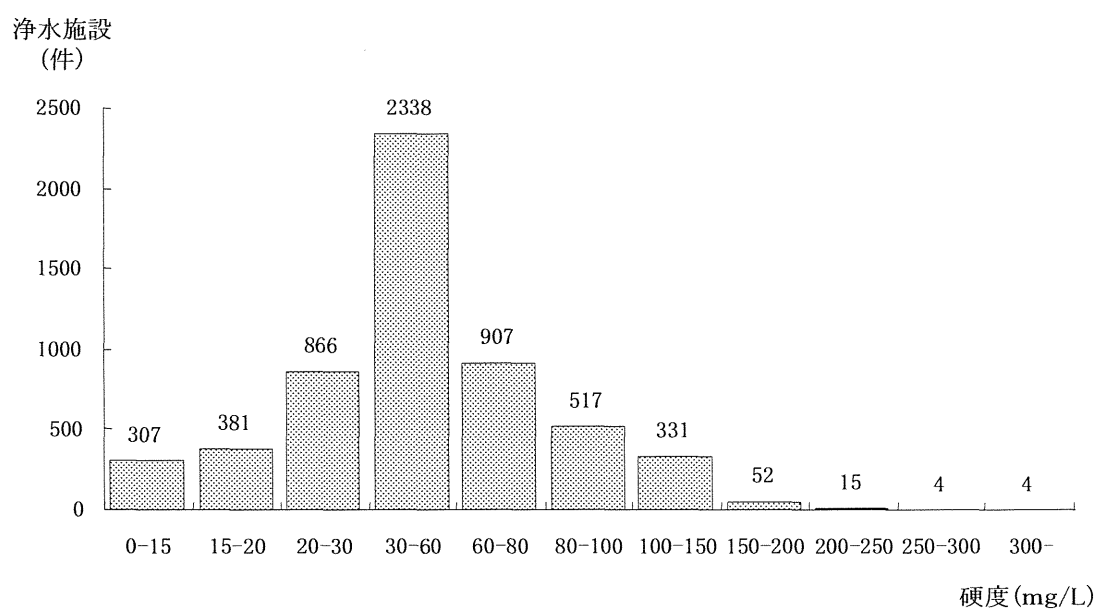


図 8 全国浄水施設の水硬度

このような背景から、漢方薬の頻用処方である小柴胡湯を用い、市販のミネラルウォーターおよび水道水による煎出時の指標成分²⁵⁾に及ぼす水硬度の影響(第1章)について検討した。

また、水道水による煎出と比べ、煎液の色や味の違いによる感覚的な影響がどの程度生じるのか、官能検査(第2章)を行なった。

第 1 章 指標成分に及ぼす水硬度の影響

水はたとえ水道水であってもその地域の地層により含有されているミネラル量が異なるため⁵⁷⁾、煎液中の成分量に影響を及ぼす可能性がある。

また、ミネラルウォーターに対する消費者の関心が高まっており、日本国民一人あたりの年間消費量は年々増加し、2001 年には 9.81L にまで達した⁵⁵⁾。この消費量の増大は 1990 年と比較すると約 6 倍である。現在、ミネラルウォーターは国産で約 400 社、450 銘柄、また輸入品では約 50 銘柄流通していると推察されており、水の中に含まれるミネラル類の指標となる硬度が 0 に近いものから 1500 近いものまで様々である。

漢方薬の煎出には、麻黄醇酒湯や括呂薤白白酒湯といった特殊な処方（これらは清酒で煎出する）を除き、ほとんどの場合、水を用いる⁵⁸⁾。そこで、漢方薬の頻用処方である小柴胡湯を用い、市販のミネラルウォーターおよび水道水による煎液中の指標成分量と pH 変化（第 3 節）、硬度を調節した水での煎出液中指標成分含量と pH（第 4 節）、pH を調節した水での煎出液中 SA 量（第 5 節）について検討した。

第 1 節 水の硬度測定

硬度には、総硬度、カルシウム硬度、マグネシウム硬度、永久硬度および一時硬度などいくつかの種類がある⁵⁹⁻⁶¹⁾。総硬度とは、水中の Ca^{2+} 及び Mg^{2+} の総量によって示される硬度をいう。カルシウム硬度とは水中の Ca^{2+} の総量によって示される硬度をいい、マグネシウム硬度とは水中の Mg^{2+} の総量によって示される硬度をいう。永久硬度とは、硫酸塩、硝酸塩、塩化物などのような煮沸によって析出しない Ca 塩及び Mg 塩による硬度をいう。これに対して一時硬度とは、重炭酸塩のような煮沸によって析出する Ca 塩及び Mg 塩による硬度をいう。したがって厳密な定義が存在するのではなく、一般に水の硬度 (Hardness) とは、1 L 中の水の中に含まれるミネラル類のうち、カルシウム (Ca^{2+}) とマグネシウム (Mg^{2+}) の合計含有量 [mg] を示したものであり、通常は CaCO_3 の mg/L に換算して表す⁶²⁾。

このように、硬度は水中の Ca^{2+} 及び Mg^{2+} 量を示すものであるが、それをあらわす方法は国によって異なり、前述の「 CaCO_3 の mg/L に換算」は、日本とアメリカでとられている方法である。これに対してドイツでは対応する CaO の 10 mg/L に対して硬度 1 度とし、フランスでは対応する CaCO_3 の 10 mg/L に対して硬度 1 度としている。イギリスでは SI 単位系でなく、水 1 ガロン (=4.546 L) に CaCO_3 を 1 グ레인 (=0.0648 g) 含む濃度に相当する場合を硬度 1 度としている。日本でも昭和 25 年まではドイツ式の硬度を用いていたが、それ以降はアメリカ式の硬度を用いている。

硬水は主に花崗岩 (Granite) や石灰岩 (Limestone) などの地層を通った水で、ミネラル (カルシウム、カリウム、マグネシウム、リン酸など) を豊富に含んでおり、重くコクのある味わいがあるといわれている。WHO (世界保健

機構) の飲料水水質ガイドライン⁶³⁾ では、硬度 180mg/L 以上を硬水と定義しているが、日本の基準⁶⁴⁾ では、357mg/L 以上を硬水と定義している (表 8)。

軟水は玄武岩 (Basalt) や堆積岩 (Sedimentary rock) の地層を通ってきた水によくみられ、ミネラルの含有量は非常に少なく、軽くすっきりした味わいがあるといわれている。WHO の基準では硬度 60~120mg/L 未満の水を中程度の軟水、0~60mg/L 未満の水を軟水と定義しているが、日本では 0~178mg/L 未満の水を軟水と定義している。

このような違いから、軟水と硬水の基準についても、厳密な定義は存在せず一定ではない。

よって、本研究においては、硬度の異なる水の調整基準として、全国 14 ヶ所の水道水の Ca^{2+} と Mg^{2+} の平均比率 10.70 : 1.99⁶⁵⁾ を採用し、この比率を変えずに硬度を調整した。

表 8 硬水と軟水の基準

分類	日本の基準	WHO飲料水 水質ガイドライン	Kult の表	Thresh の表	Taylor の表
極めて軟水			0~71 mg/L	0~50 mg/L	
かなり軟水				50~100 mg/L	0~50 mg/L
軟水	0~178 mg/L	0~60 mg/L	71~143 mg/L		
中程度の軟水		60~120 mg/L			50~100 mg/L
少し硬水				100~150 mg/L	
軽度の硬水			143~214 mg/L		100~150 mg/L
中程度の硬水					150~250 mg/L
中間の水	178~357 mg/L	120~180 mg/L			
かなり硬水			214~321 mg/L	150~200 mg/L	
硬水	357 mg/L 以上	180 mg/L 以上	321~536 mg/L	200~300 mg/L	250~350 mg/L
非常な硬水			536 mg/L 以上	300 mg/L 以上	350 mg/L 以上

第2節 煎出に用いた水の硬度の確認と pH

ミネラルウォーターは、市販のラベル表示硬度が約 84 mg/L の軟水に属するもの（以下、A）とラベル表示の Ca^{2+} と Mg^{2+} 量により求めた計算硬度が約 1551 mg/L の硬水に属するもの（以下、B）を選択した。

ミネラルウォーターA、B および水道水（埼玉県坂戸市、以下 Tap water:T）の Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 濃度の測定値、硬度および pH を表 9 に示す。pH は A、B 共に水道水よりもやや高い値を示し、アルカリ側に傾いていた。A は Ca^{2+} 及び Mg^{2+} 含量がほぼ水道水と同量であった。また、実測値に基づく計算により算出した硬度はラベルに記載されていた硬度とほぼ等しく、軟水であることが確認された。B は T に比べ Ca^{2+} 含量は約 20 倍、 Mg^{2+} 含量は約 13 倍と高く、ラベルに記載されていた Ca^{2+} 及び Mg^{2+} より計算した硬度とほぼ一致し、硬水であることが確認された。

そのため、これらの水を軟水、硬水のミネラルウォーターとしてそれぞれ用いることとした。

表 9 A、B、T の成分、pH および硬度

実験に用いた水		ミネラル (mg/L)				pH	硬度 (mg/L)
		Ca^{2+}	Mg^{2+}	Na^{+}	K^{+}		
ミネラルウォーター	A	25.0	5.0	17.6	0.4	7.7	83.0
ミネラルウォーター	B	468.0	79.5	9.7	3.7	7.7	1494.7
水道水	T	22.2	5.9	20.3	2.7	7.4	79.7

第 3 節 煎液中の指標成分含量と pH 変化

煎液中の指標成分含量を図 9 および表 10 に示す。図 10 には、煎出前後の pH 変化も併せて示す。いずれの成分の煎出量も B で低い傾向がみられたが、特に SA では、T および A の 2 分の 1 以下であった ($P < 0.05$)。pH については、煎出前の値に大差はないものの、煎出後では、B が T および A に比べ、約 1、高い値を示した。B で煎出したとき pH が中性付近まで近づく理由としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムが主成分である牡蠣や竜骨を含む処方煎液の pH が中性付近になるという赤堀らの報告⁶⁷⁾と類似している。このことから、硬度あるいは pH が SA の煎出に影響を及ぼしていることが考えられる。

そこで、この結果が硬度の影響によるものかを確かめるために、硬度を調節した水を用いて検討を行なった。

表 10 指標成分量および煎出前後の pH

	硬度 (mg/L)	濃度 (mg/L)			pH	
		SA	BA	GL	煎出前	煎出後
A	83.0	2.4	317.9	49.9	7.7	5.4
B	1494.7	1.0	281.8	46.7	7.7	6.3
水道水	79.7	2.7	314.8	50.0	7.4	5.2

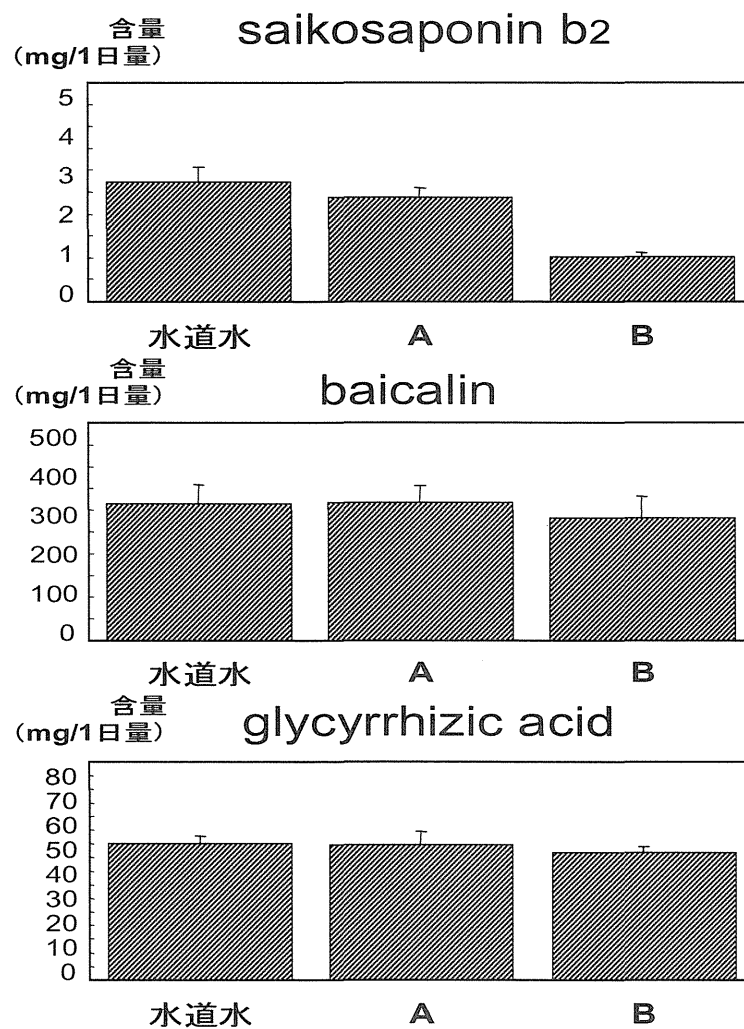


図 9 水道水とミネラルウォーター（A, B）の1日量あたりの指標成分含量

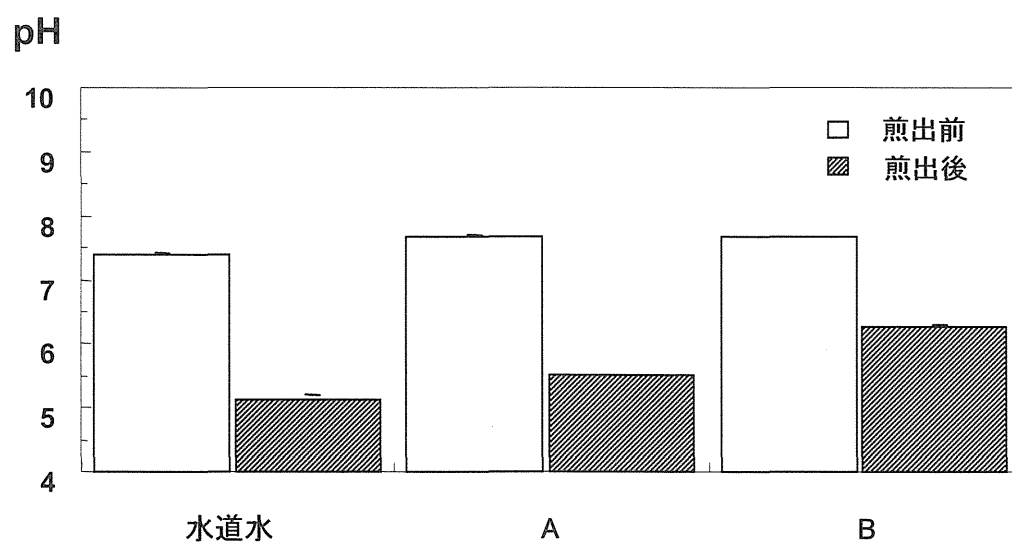


図 10 水道水とミネラルウォーター（A, B）の煎出前後のpH

第 4 節 硬度を調節した水での煎出液中 指標成分含量と pH

硬度の異なる水 (hardness controlled water、以下、CW) の調製には、生薬を煎じている間の硬度変化を避けるために、永久硬度を用いることとした。したがって、蒸留水の硬度を 0 とし、 Ca^{2+} としては塩化カルシウムを、 Mg^{2+} としては硫酸マグネシウムを添加して、永久硬度⁶²⁾を調節することにより調製した。両者の比は、前述のように水道水の全国平均の Ca^{2+} と Mg^{2+} の比である $\text{Ca}^{2+} : \text{Mg}^{2+} = 10.70 : 1.99^{65)}$ とした。硬度は 50、100、200、500、1000 mg/L になるようにそれぞれ調製した。

硬度の算出には次式を用いた。

$$\text{硬度 (mg/L)} = \text{Ca}^{2+} \text{ (mg/L)} \times 2.5 + \text{Mg}^{2+} \text{ (mg/L)} \times 4.1^{66)}$$

硬度を調節した水により小柴胡湯を煎じた場合の煎液中指標成分濃度および煎出前後の pH を表 11 および図 11 に示す。

表 11 硬度による指標成分濃度および pH への影響

硬度 (mg/L)	濃度 (mg/L)			pH	
	SA	BA	GL	煎出前	煎出後
0	3.52	320.62	48.74	5.71	5.05
50	3.48	286.67	44.25	5.68	5.06
100	3.77	299.60	42.86	5.70	5.04
200	3.61	280.54	40.00	5.74	4.97
500	3.63	281.16	37.38	5.79	4.89
1000	3.52	265.80	33.64	6.02	4.82

SA は硬度の違いによる影響をほとんど受けなかった。BA と GL では硬度が高くなるに従い、指標成分量の減少する傾向がみられ、GL で顕著であった。分散分析の結果では、BA では有意差はみられなかったが、GL で、硬度 1000mg/L において有意差がみられた ($p<0.05$)。

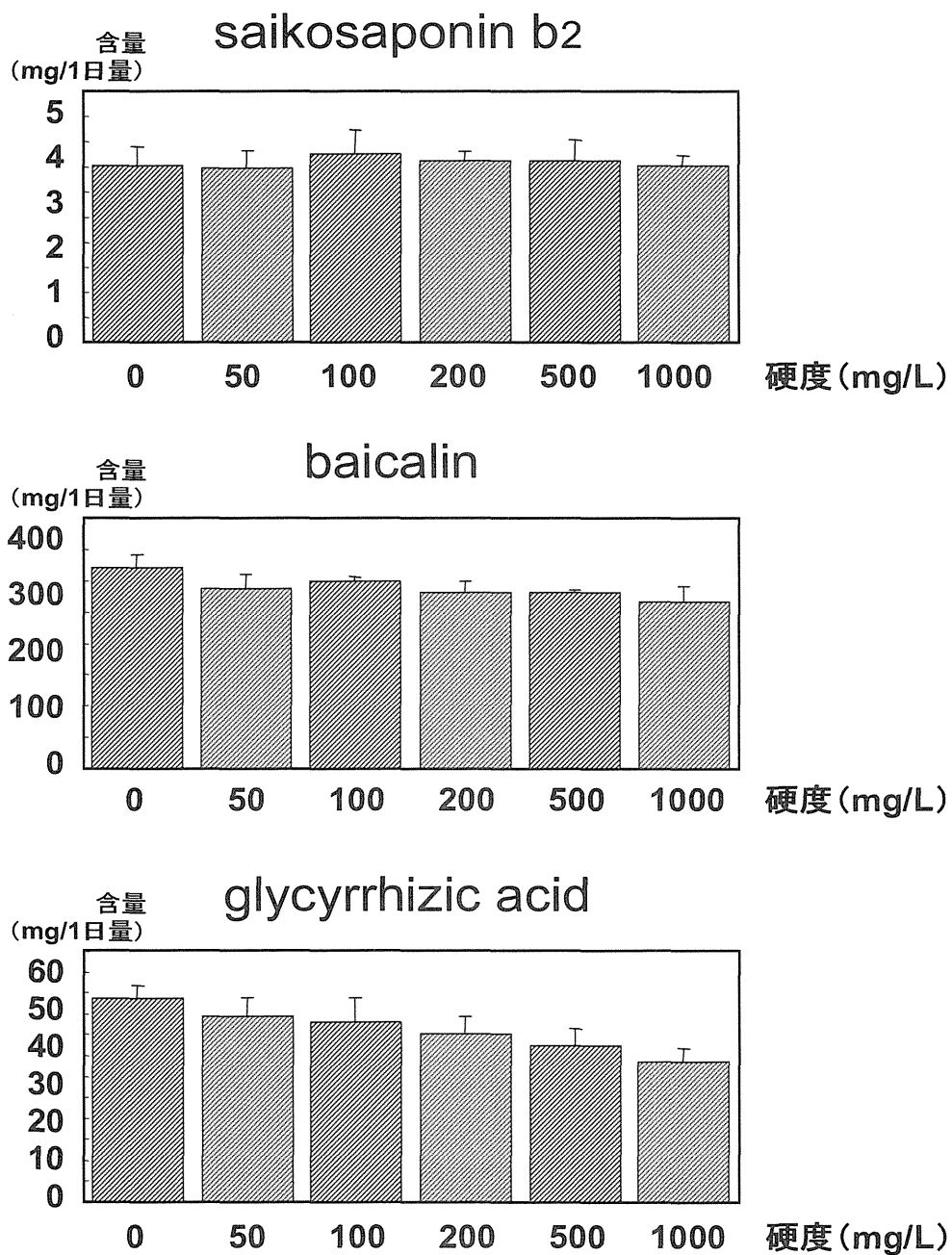


図11 1日量あたりの指標成分含量に対する硬度の影響

CW では、硬度が高くなるに従い、煎出前の pH がわずかに高くなるものの、煎出後の pH は、ほぼ一定値を示した（図 12）。しかし、第 3 節では硬水であるミネラルウォーターBが軟水の A よりも、煎出後の pH が高くなる結果となった。

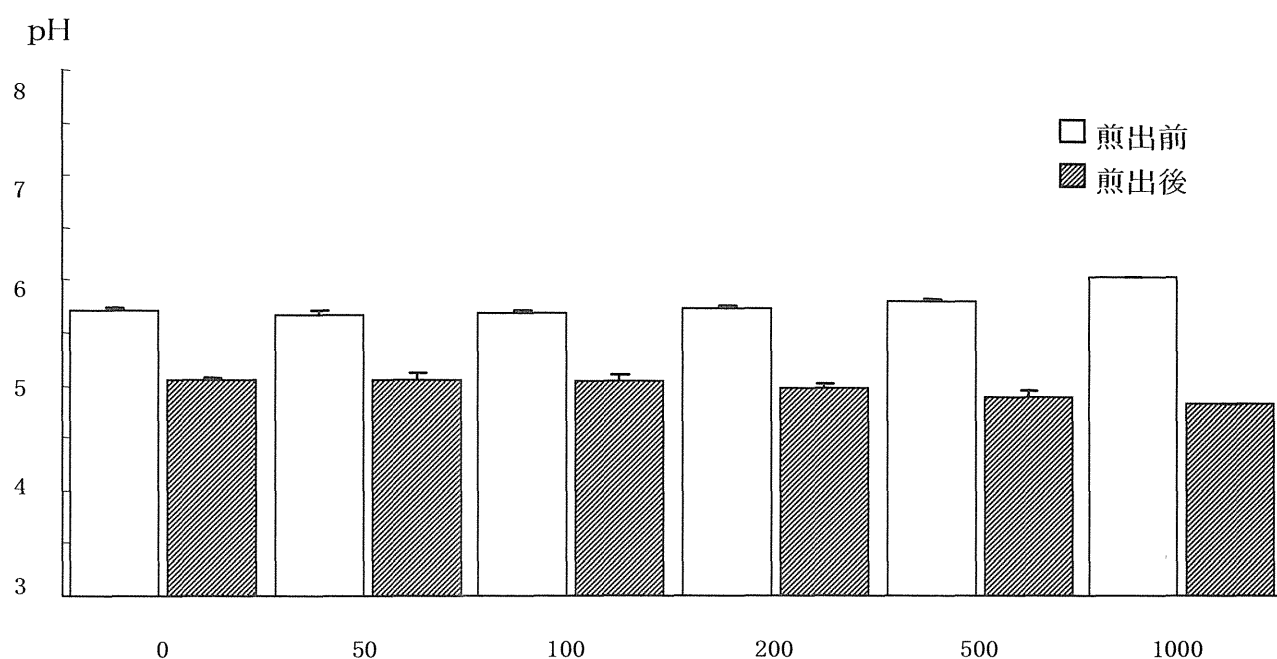


図 12 硬度を調整した水による煎出前後の pH変化

これらのことから、ミネラルウォーターBにおいてSAの煎出量が低下した理由は、硬度によるものではなく、Bの持つ別の因子の影響と考えられた。また、Bを用いた煎出後のpH変化は、硬水の持つ一般的特徴ではないものの、このpH変化がSAの煎出量に影響する可能性は否定できないと思われた。すなわち、Saikosaponin dは、煎液が弱酸性ではほとんどが b_2 へ変化するが、中性ではその変化が少なく^{69, 70)} (図5)、ミネラルウォーターBにより得られる煎液が中性側であるために(表10)、SAへの変化が抑えられた可能性がある。そこで、この可能性を確かめるために、pHを調節した水を用いてSAの煎出量を検討した。

第5節 pHを調節した水での煎出液中SA量

イオン強度が一定 ($\mu=0.1$) で、pHの異なる水を以下のように調製した⁶⁸⁾。

pH3.96 : 1M NaCl 80mL, 1M CH₃COONa 20mL, 1M CH₃COOH 59mL.

pH6.01 : 1M NaCl 80mL, 1M Na₂HPO₄ 2.3mL, 1M NaH₂PO₄ 13.2mL.

pH7.85 : 1M NaCl 80mL, 1N HCl 10.4mL, 1M (C₂H₅)₂CCONHC(ONa):NCO 20mL.

pH9.94 : 1M NaCl 94.4mL, 1M H₂NCH₂COOH 14.4mL, 1N NaOH 5.6mL.

pHを調節した水により小柴胡湯を煎じた場合の煎出前後のpHおよび煎液中SA量を図13および、図14に示す。SAはpH3.96のときに最も高い値を示し、pHが7.85や9.94といったアルカリ性の水で煎じると低い値を示した。

このとき、煎出後のpHは、やはり中性付近であった。

この現象は四逆散の溶出試験(第2編)において、SAの溶出量が中性付近で低くなった現象と同様と考えられた。このことから、Bを用いて煎じたときにSAの煎出量が低下したのは、pHの影響であると思われる。

Saikosaponin dは、Saikosaponin b₂と薬理効果に違いがあり、前者は生体膜保護作用、後者は抗炎症作用が強いと考えられている³²⁾。そのため、煎出液のpHが薬効にも影響することが推定される。

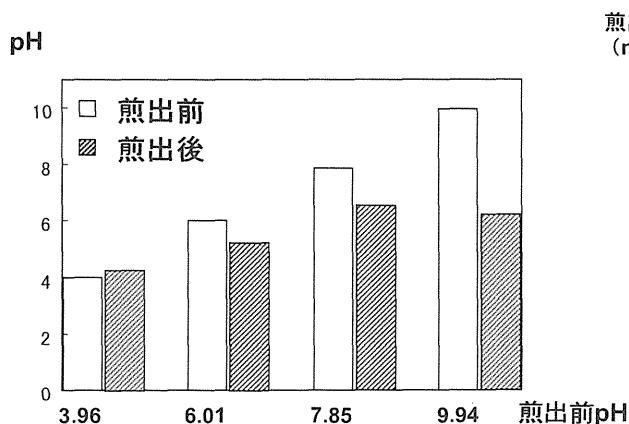


図13 煎出前後のpH変化

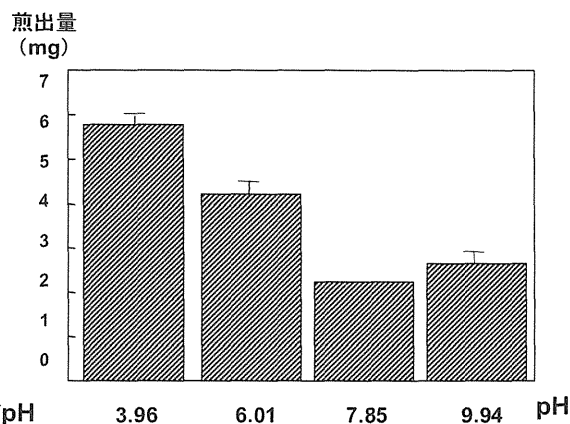


図14 pHの違いによるSA煎出量

第 2 章 種々硬度の水で調整した煎剤の官能検査

煎剤中の指標成分量に大きな差は見られなくても、服用に際してのヒトの五感に影響することは考えられる。それは、エキス剤と煎剤とが同等でない可能性を推測する根拠と同じであり、多成分系の比較は 2～3 の成分では難しいことに起因する。このようなとき、官能検査は有用な手法であり、一方で、患者の服薬に対する影響を知ることができる。

そこで、煎じ上がりの色や味が大きく異なる場合には、服薬に対する影響も懸念されるため、複数の薬剤師（男性 30 人、女性 20 人）を対象として官能検査を行った^{注4)}。

官能検査の結果を図 15 に示す。評価は、水道水で煎じたときの煎液を基準とし、これに比べて、ミネラルウォーターA、あるいはBの煎液がどのように感じたか、という人数を集計し行った。

斜線のバーは、弱い、薄いと感じた人数、破線のバーは、強い、濃いと感じた人数、白抜きのバーは、変わらないと感じた人数を表す。破線は 95%信頼区間である。

ミネラルウォーターの煎液と、水道水の煎液に違いが無いときには、斜線と破線のバーの長さが等しくなり、左右対称となる。

軟水 A の煎液では、水道水の煎液と有意差はなく、硬水 B の煎液では、色が薄い、濁り方が弱いと感じる薬剤師が圧倒的に多く、有意差が認められた。

漢方治療においては、患者の煎剤に対する感覚により薬効に影響が及ぶと言われている^{19, 70, 71)}。今回、水道水の場合に比べ B で、煎液の色や濁り方に大きく違いがみられ、ミネラルウォーターの種類によっては煎液に感覚的な影響（特に視覚への影響）を及ぼすことが確認できた。

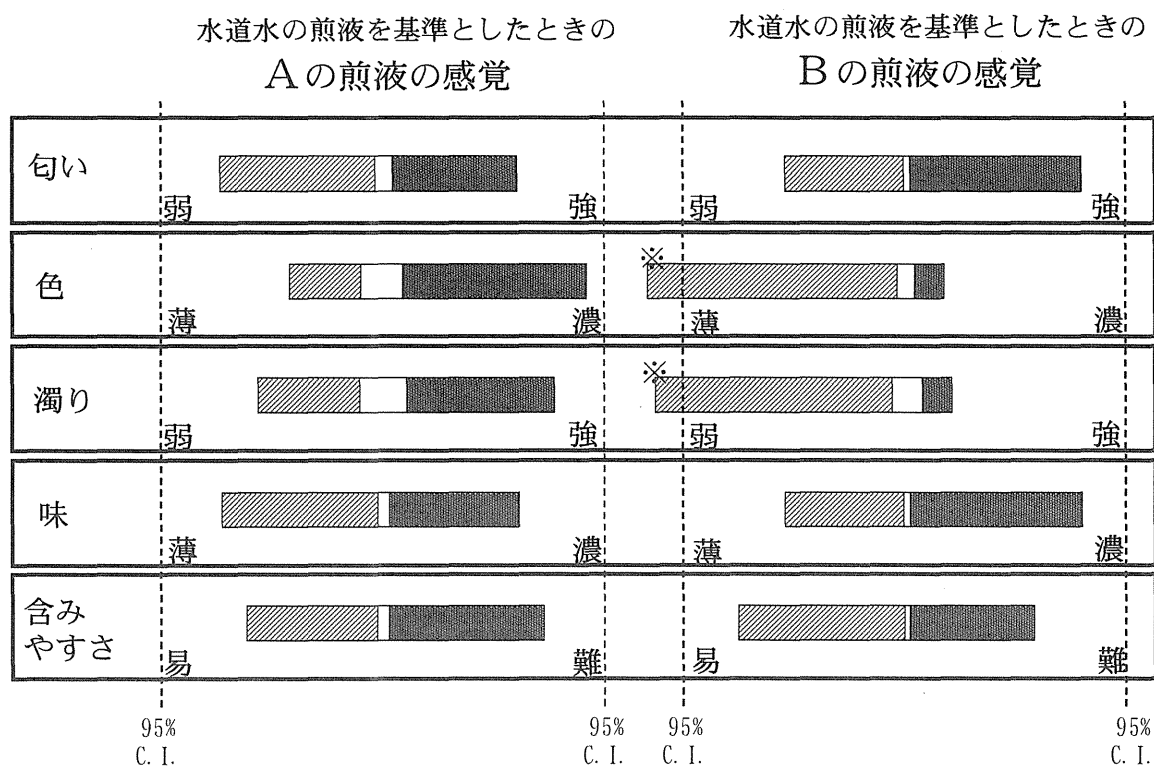


図 15 煎液の官能検査結果

第3編 本編の考察

煎剤に使用する水の硬度が、生薬成分の煎出量に及ぼす影響（第1章）、ならびに、患者が服用するときを感じる、色・味・匂い、に対してどのような影響を及ぼすか（第2章）について調べた。

小柴胡湯を用い、SA、BA および GL を指標成分とした。水は、ミネラルウォーターA（硬度：約 80、A）、B（硬度：約 1500、B）、水道水（硬度：約 83、T）、さらに、 CaCl_2 および MgSO_4 を用いて硬度を 0、50、100、200、500、1000 に調節した水（CW）を用いた。

第1章では、A、B および T を用いたとき、BA および GL の煎出量に違いは見られなかったが、SA では、B を用いたとき、A および T に比べ 2 分の 1 以下になった。同様の実験を CW で行ったとき、SA の煎出量は硬度の影響を受けないことから、B による SA の低下は硬度が原因ではないと考えられた。B の煎じ上がりの pH は A および T よりも高く、pH を変化させた別の実験から、B による SA の低下は pH の影響であることが示された。一方、BA および GL は硬度の上昇に伴いわずかに煎出量が低下する傾向にあり、硬度 1000 の CW のとき GL の減少に有意差が認められた ($p < 0.05$)。

第2章では、T に比べ B で、煎液の色や濁り方に大きく違いがみられ、ミネラルウォーターの種類によっては煎液に感覚的な影響（特に視覚への影響）を及ぼすことが確認できた。

煎剤中の指標成分量に大きな差は見られなくても、官能検査で違いが認められたことは、多成分系である煎剤の微妙な違いが大きく反映することであり、指標成分以外の定性的変化も考えられる。また、漢方処方単位の薬効を考える場合、指標成分はあくまでもその生薬におけるひとつの成分であり、薬効全て

を反映するものではなく、他の微量成分を含む多成分との総合的な薬効を考えるべきである。そのため、漢方薬の煎出に用いる水の種類によっては、煎液の色や味に影響があらわれること、および成分変化による薬効への影響も懸念されることを事前に患者に知らせる必要性があると感じられた。

結 論

第1編では、古典製剤として汎用されている煎剤と、その煎剤を加工して得られるエキス製剤を価格面から比較した。1日分の価格では、全ての処方で煎剤がエキス製剤より安価であり、ほぼ半額であった。また、煎剤を調剤するときの技術料である湯薬調剤料を加味し、30日分を調剤したときの患者の負担額を想定した比較では、全128処方中100処方において煎剤が安価であった。さらに、代表的漢方成分（指標成分）であるBA、GLおよびSAの単位含量当たりの価格では、煎剤がエキス製剤の2分の1～7分の1であった。

第2編では、煎剤と散剤の同等性について四逆散をモデルとして比較した。日本薬局方外生薬規格の漢方処方集に収載されている210処方中27処方は、散剤としても煎剤としても服用可能であることが記載されており、これらは、構成生薬の種類および比率は等しいものの、経験的に散剤では、2分の1から3分の1の生薬量で同等の効果があると考えられ用いられてきた。そこで、同等性を確認するため、GLおよびSAの含量を1日量当たりで比較すると、原料生薬量が約2分の1である散剤がSAで5倍、GLでは1.1倍が含有されていた。また、散剤の溶出試験の結果から、GLはpHが高いほど、SAはpHが低いほど溶出されやすく、SAはpH 1.2（日局第1液）のとき、GLはpH 6.8（日局第2液）を使用したときに、溶出量は煎剤の含有量を上回った。そのため、散剤では、消化管を移動するときのpH環境の変化が、種々の成分の溶出に有利に作用する可能性があり、これによって、煎剤と同様の効果を表す可能性が示唆された。

第3編では、煎出液の硬度・pHと含有成分の煎出量との関係および、煎出後の色・味・匂いについて試験をした。患者によっては、市販のミネラルウォーターを用いて煎剤を調製すること、および、中国では煎剤に使用する生薬量が日本に比べて多く、その1つの原因として、煎出に用いる水の硬度が高いため

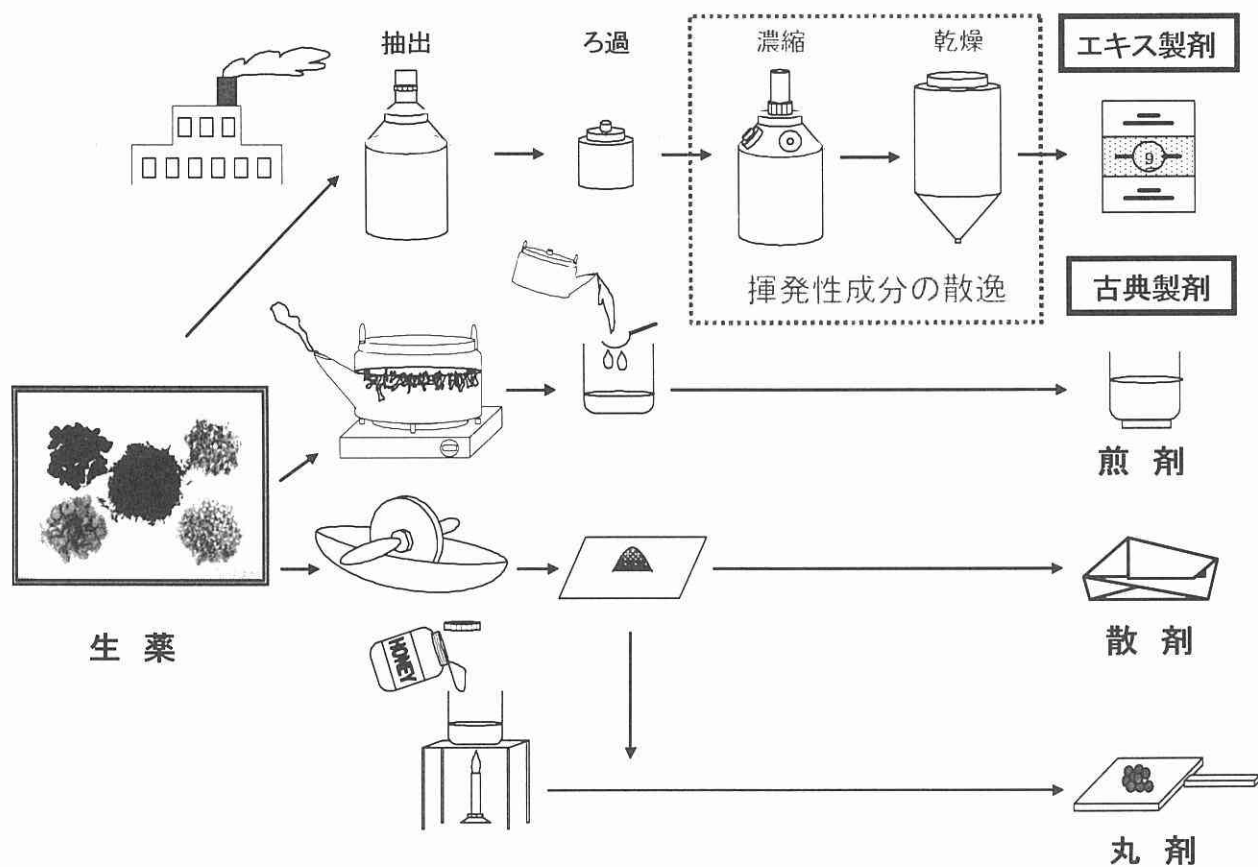
と言われているためである。モデル処方には小柴胡湯を用いた。SA は硬度の影響は受けず、pH の上昇により溶出量が低下した。一方、BA と GL は硬度が高くなるにつれて溶出量が減少する傾向にあり、GL で顕著であった。また、水の種類が変わると、煎じ上がりの色調変化が認められ、煎出に用いる水は成分溶出に影響することが明らかとなった。

以上、本研究によって、煎剤は健康保険の適用範囲内でエキス製剤に比べて安価であり、また、煎じる時間や、水の選択に留意することで高い効果の得られることが強く示唆された。さらに、処方によっては、散剤として用いることで、煎剤以上に安価で効果の高いものがあると考えられ、今後、処方ごとの検討が急がれる。

本研究は、漢方製剤が医療費の削減と質の高い医療に貢献でき、これまで保険医療において十分に活用されていなかった古典製剤の利用について、新たな視点を提供したと思われる。

注 釈

注 1) エキス製剤と古典製剤の製法の違い



注 2) 指標成分

指標成分とは、エキス製剤と煎剤との定量的同等性を確保するための指標となる成分であり、エキス製剤の製造工程で最終製品と標準湯剤の比較試験に用いられている²⁵⁾。

注3) 標準湯剤

標準湯剤とは、市販されている生薬の中で最も標準的と考えられる生薬を用いて、次に示す方法で調製するように規定されている²⁵⁾。

標準湯剤の調製方法

1. 標準液の処方は古典に従い設定する。なお、古典によりその処方に違いがある場合には、より標準的と考えられる処方を選択すること。
2. 調製方法は、各処方ごとに設定することを原則とするが、概ね、全生薬量の20倍の水を加え、(沸騰してから)30分以上加熱煎出し、ろ過したとき、加えた水量の半量のろ液をえる方法によることが妥当と考えられる。

注4) 官能検査

官能検査は、全ての被験者に対し事前に説明をし、同意書を交わした上で行った。(インフォームドコンセント取得済み)

「味」については、少量を口に含み、味を確かめた後、すぐに吐き出し、冷水でうがいをする方法とした。

謝 辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導並びに御鞭撻を賜りました城西大学薬学部病院薬剤学講座教授 森本雍憲先生に深意なる謝意を表します。

また、本研究に際して、終始御指導並びに御激励を賜りました城西大学薬学部医薬品情報学講座教授 小林大介先生に深謝の意を表します。

本研究に際し、有益なご意見並びにご指導を賜りました城西大学薬学部薬剤学講座教授 從二和彦先生、同学部講師 沼尻幸彦先生ならびに同学部病院薬剤学講座講師 上田秀雄先生に深謝の意を表します。

さらに、本研究に際して、有益なご意見並びにご指導を賜りました千葉大学大学院医学研究院和漢診療学講座教授 寺澤捷年先生、ならびに埼玉医科大学総合医療センター薬剤部部長 木村昌行先生に深謝の意を表します。

最後に、本研究にご協力頂いた城西大学薬学部病院薬剤学講座、同薬剤学講座および同医薬品情報学講座の大学院生諸氏に深く感謝致します。

実験の部

第 1 編 実験の部

エキス製剤としては、最も一般的と考えられる A 社の医療用漢方エキス製剤 128 品目を取り上げ、さらに、A 社と同一処方のエキス製剤を有する他社 (B、C、D、E、F 社) エキス製剤も比較対象に加え、A 社 128 品目と同一処方の煎剤との価格比較を行った。なお、他社エキス製剤のうち、A 社と同じ薬価のものは調査から除いた。煎剤の薬価計算は、A 社医療用添付文書に記載されている構成生薬およびその重量を用いて計算した。ただし、A 社医療用添付文書に記載されている生薬の重量はエキス製剤を調製するために用いた絶対量とは明記されていない。しかし、一般的な解釈としてこれを絶対量とみなし、薬価計算した。エキス製剤常用量の価格を同一処方の煎剤と薬価ベースで比較した。なお、薬価は平成 18 年 4 月現在³⁾のものをを用いた。

1. 材 料

(1) エキス製剤

A 社より購入したものを用いた。使用した 6 処方の処方名とロット番号および常用量は：柴苓湯；Lot.19030812、9.0 g、小柴胡湯加桔梗石膏；Lot.19046481、7.5 g、柴陷湯；Lot.19021691、7.5 g、柴朴湯；Lot.20015292、7.5 g、大柴胡湯；Lot.20009952、7.5 g、小柴胡湯；Lot.19040742、7.5 g である。

(2) 煎 剤

原料生薬のグレードは日本において最も一般的に流通しているものを選択し、

株式会社ウチダ和漢薬（東京）より購入した。使用した生薬の品名、（産地：複数ある場合のみ記載）およびロット番号を以下に示す。

柴胡；（湖北）、Lot.302919、黄芩；（尖栽培）、Lot.302917、甘草；（西北上）、Lot.SZ303113、半夏；、Lot.302824、大棗；Lot.303002、人參；Lot.302905、生姜；Lot.303102、桂皮；Lot.303003、蒼朮；Lot.303105、沢瀉；Lot.303101、猪苓；Lot.303025、茯苓；Lot.303029、桔梗；Lot.302925、石膏；Lot.303004、黄連；Lot.303025、括楼仁；Lot.302528、厚朴；Lot.302816、蘇葉；Lot.303030、芍薬；Lot.OJ303017、枳実；Lot.302920、大黄；Lot.303109

（3）試 薬

baicalin（生薬試験用）、glycyrrhizic acid（生薬試験用）、saikosaponin b₂（生薬試験用）は和光純薬工業株式会社（大阪）から購入した。その他の試薬および溶媒は市販の特級品を用いた。

2. 測定用試料の調製

（1）エキス製剤

各医療用漢方エキス製剤を約 0.001 g（BA 測定用）、約 0.01 g（GL 測定用）および約 0.1 g（SA 測定用）を正確に量り 20mL バイアルに入れ、80%メタノール水溶液 2mL および内標準物質溶液 1mL を加え、超音波照射 10 分間、振とう 10 分間、超音波照射 10 分間処理後、メンブランフィルター（Millex®-HV、孔径：0.45 μm、MILLIPORE、USA）でろ過したものを試料とした。

（2）煎 剤

各生薬を表 3 に示す処方ごとの配合量にしたがって混合し、土瓶に入れ、生

葉重量の 20 倍量の水を加えて電気コンロで沸騰後 40 分間煎出し、速やかに茶漉しでろ過し、2L ビーカーに移して流水で冷却した。冷後メスシリンダーに移し、煎液量と同量のメタノールを加えマグネチックスターラーで攪拌したのち、5 分間静置し、上清の原液（SA 測定用）、5 倍希釈液（GL 測定用）および 80% メタノール 50 倍希釈液（BA 測定用）を調製し、各々に内標準物質を加え攪拌後、メンブランフィルター（Millex®-HV、孔径：0.45 μ m、MILLIPORE、USA）でろ過したものを試料とした。

3. 定 量

定量法は第十四改正日本薬局方解説書⁷²⁾ および原田ら⁷³⁾の方法に準じた。定量に用いた HPLC システムは、送液ユニット（LC-6AD/LC-6A、島津製作所、京都）、吸光分光光度計（SPD-6A、島津製作所、京都）、システムコントローラー（SCL-6B、島津製作所、京都）、カラムオーブン（U-620、スガイケミー、東京）オートインジェクター（SIL-6B、島津製作所、京都）に ODS(octadecylsilyl silica)カラムを装着し、クロマトパック（C-R 4 A/C-R 6 A、島津製作所、京都）を用いてピーク高さ法で解析した。定量条件は、成分ごとに、BA：検出波長；277 nm、移動相；0.1M リン酸：アセトニトリル＝8：2、流速；1.3 mL/min、カラム温度；40℃、内標準物質；4-hydroxy benzoic acid methyl ester、GL：検出波長；254 nm、移動相；200 μ L/L リン酸：アセトニトリル＝66：34、流速；1.5 mL/min、カラム温度；40℃、内標準物質；4-hydroxy benzoic acid amyl ester、SA：検出波長；254 nm、移動相；水：アセトニトリル＝7：3、流速；2.0 mL/min、カラム温度；40℃、内標準物質；4-hydroxy benzoic acid butyl ester とした。

第 2 編 実験の部

1. 材 料

柴胡 (*Bupleuri Radix*, Lot. 004205001)、芍薬 (*Paeoniae Radix*, Lot. 005305001)、枳実 (*Aurantii Fructus Immaturus*, Lot. 180105)、甘草 (*Glycyrrhizae Radix*, Lot. 002005003) および四逆散の散剤は、株式会社栃本天海堂 (大阪) から購入した。散剤の構成生薬は前述した生薬と同一 Lot. のものであり、重量比は、柴胡:芍薬:枳実:甘草=5:4:2:1.5 である。glycyrrhizin (GL) 標準品、saikosaponin b₂ (SA) 標準品は和光純薬工業株式会社 (大阪) より購入した。その他の試薬は市販特級品を購入した。

2. 四逆散中の SA および GL 含量の測定

(1) 煎剤中の SA および GL 含量の測定

柴胡、芍薬、枳実および甘草をそれぞれ 5.0g、4.0g、2.0g および 1.5g 秤量して土瓶に入れ、250mL の精製水を加えた。これを電気コンロで加熱し、液量が半量をやや下回る程度 (約 30 分) になるまで煮つめ、茶こしを用いて滓をこし、煎液を得た。この煎液に精製水を加えて 125mL としたものを定量用試料とした。定量用試料の一部を採取し、メタノールで希釈後 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) にて SA および GL を測定した。

(2) 散剤中 (原料生薬中) の SA および GL 含量の測定

1) SA 含量の測定

日局 15 崩壊試験法の第 1 液 (pH 1.2) とメタノールの等量混合液 (V/V) 約 100mL に散剤 12.5g を懸濁し、攪拌しながら超音波を 15 分間照射した。この液をろ過し、ろ液中の SA を HPLC で測定した。残渣およびろ過に用いたろ紙を合わせ、同様の超音波抽出を繰り返し行い、抽出された SA 重量の累積量に対して、1 回の抽出量が 5% を下回るまで抽出操作を繰り返した。

2) GL 含量の測定

日局 15 崩壊試験法第 2 液 (pH 6.8) とメタノールの等量混合液 (V/V) 250mL を抽出液として用い、SA と同様の方法で超音波抽出を行った。抽出された GL は HPLC で測定した。

3. 溶出試験

(1) 試験液

試験液には日局 15 崩壊試験法の第 1 液、第 2 液および精製水を用いた。第 1 液は塩化ナトリウム 2.0g に塩酸 7.0mL および精製水を溶かして 1000mL に調製した (pH 1.2)。第 2 液は 0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250mL に 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム試液 118mL および水を加えて 1000mL に調製した (pH 6.8)。

(2) 装置および操作

溶出試験装置には、日局 15 のパドル法 (Paddle method、第 2 法) を使用した。

1000mL 容量のベッセルを装着し、試験液 900mL を入れ、外套の恒温槽を水で満たし、37℃に保った。散剤 6.0g を試験液に散布し、均質に懸濁するように注意深く攪拌したのち、速やかにパドルを 50rpm で回転させた。散剤添加後、5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間および 4 時間に懸濁液 500 μ L をサンプリングした。サンプリングした液は速やかに 13000rpm で遠沈し、上清をメタノールで希釈した後、SA および GL を HPLC で定量した。なお、サンプリングした懸濁液の総量 3mL は試験液 900mL に対して微量 (0.33%) であるため、サンプリング後の試験液の補充は行わず、また、サンプリングした試料により得られた濃度に 900mL を乗じたものを、それぞれの時間における累積溶出量とみなした。

4. HPLC による SA および GL の定量

ポンプ ; LC-10AS、検出器 ; SPD-6A、クロマトパック ; C-R5A (株式会社島津製

作所、京都)、カラムオーブン; COLUMN HEATER U-620 TYPE30 (スガイ化学工業株式会社、和歌山)、カラム; LiChrospher®100RP-18e (5 µm、4 mm×250 mm、Merck KGaA、関東化学) を使用した。

GL は検出波長; 254 nm、移動相; 0.1%トリフルオロ酢酸: アセトニトリル (66 : 34) 混合溶液、流速; 1.5 mL/min、カラムオーブン; 40℃、SA は検出波長; 254 nm、移動相; 水: アセトニトリル (66 : 34) 混合溶液、流速; 1.5 mL/min、カラムオーブン; 40℃の条件で測定した。

以上の測定条件により、SA および GL のピークは、他の生薬成分から分離し、妨害されることなく測定可能であったまた、検量線は相関係数として 0.999 以上のものを採用した。

第 3 編 実験の部

1. 材 料

(1) 煎 剤

小柴胡湯を用いた。構成生薬の分量は大塚・矢数の経験漢方処方分量集に従い⁷⁴⁾；柴胡 7.0 g，半夏 5.0 g，黄芩 3.0 g，大棗 3.0 g，人參 3.0 g，甘草 2.0 g，生姜 1.0 g（以上 1 日量）とした。

原料生薬のグレードは、薬価基準収載品であり、かつ、日本において最も一般的に流通しているものを選択し、株式会社ウチダ和漢薬（東京）より購入した。使用した生薬の品名、（産地：複数ある場合のみ記載）およびロット番号は以下の通りである。

柴胡；（湖北）Lot. 352726、黄芩；（尖栽培）Lot. 352717、甘草；（西北上）Lot. SZ352520、半夏；Lot. 302824、大棗；Lot. 303002、人參；Lot. 302905、生姜；Lot. 303102

(2) 水

1) 硬 度

煎出には 2 種のミネラルウォーター、埼玉県坂戸市の水道水および硬度を調節した水を用いた。ミネラルウォーターは、市販のラベル表示硬度が約 84mg/L の軟水に属するもの（以下 A と略記）とラベル表示の Ca^{2+} と Mg^{2+} 量により求めた計算硬度が約 1551mg/L の硬水に属するもの（以下 B と略記）を選択した。

硬度の異なる水は、蒸留水の硬度を 0 とし、これに塩化カルシウムおよび硫酸マグネシウムを添加して、永久硬度を調節することにより調製した。両

者の比は、水道水の全国平均の Ca^{2+} と Mg^{2+} の比である $\text{Ca}^{2+} : \text{Mg}^{2+} = 10.70 : 1.99$ とした。硬度は 50、100、200、500、1000 mg/L になるようにそれぞれ調製した。

硬度の算出には次式を用いた。

$$\text{硬度 (mg/L)} = \text{Ca}^{2+} \text{ (mg/L)} \times 2.5 + \text{Mg}^{2+} \text{ (mg/L)} \times 4.1 \quad \text{————— (1)}$$

2) pH

イオン強度が一定 ($\mu = 0.1$) で、pH の異なる水を以下のように調製した。

pH 3.96 : 1M NaCl 80mL, 1M CH_3COONa 20mL, 1M CH_3COOH 59mL.

pH 6.01 : 1M NaCl 80mL, 1M Na_2HPO_4 2.3mL, 1M NaH_2PO_4 13.2mL.

pH 7.85 : 1M NaCl 80mL, 1N HCl 10.4mL, 1M $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CCONHC(ONa):NCO}$ 20mL.

pH 9.94 : 1M NaCl 94.4mL, 1M $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ 14.4mL, 1N NaOH 5.6mL.

(3) 試薬

指標成分の標準品として用いた Saikosaponin b_2 (柴胡由来、以下 SA と略記)、Baicalin (黄芩由来、以下 BA と略記)、Glycyrrhizic acid (甘草由来、以下 GL と略記) は、すべて生薬試験用グレードのものを和光純薬工業株式会社 (大阪) から購入して使用した。その他の試薬および溶媒は市販の特級品を用いた。

2. 測定用試料の調製

(1) 煎 剤

小柴胡湯の原料生薬 1 日量 (柴胡 7g、黄芩 3g、甘草 2g、半夏 5g、大棗 3g、人参 3g、生姜 1g) を土瓶に入れ、生薬重量の 20 倍量の水を加えて電気コンロ (600W) で沸騰させ、その後、弱火 (300W) で 40 分間煮詰め、約 250mL にな

るようにした。茶こし（30 メッシュ）で滓をこしたものを煎液とした。

（2）定量用試料の作成

（1）で作成した煎液を冷却後メスシリンダーに移し、煎液量と同量のメタノールを加えマグネチックスターラーで攪拌したのち 5 分間静置し、上澄みの原液（SA 測定用）、80%メタノール 5 倍希釈液（GL 測定用）および 50 倍希釈液（BA 測定用）各 1mL に内標準物質の 80%メタノール溶液 1mL を加えて攪拌後、メンブランフィルター（Millex-HV、Lot. R1DN97124、孔径：0.45 μ m、Millipore Corporation、Bedford、USA）でろ過したものを分析のための試料とした。

3. 定 量

（1）SA、BA および GL（指標成分）

SA、BA および GL は HPLC で測定した。HPLC の構成は、送液ユニット；LC-6AD、検出器；SPD-10AVP、システムコントローラー；SCL-6B、オートインジェクター；SIL-6B、クロマトパック；C-R4A、以上の装置は島津製作所製（京都）、カラム；PRODIGY 5 μ ODS (2) (4.6 \times 150mm) (phenomenex、USA、CA)、カラムオーブン；U-620 スガイケミー製（和歌山）である。定量条件は第十四改正日本薬局方および原田らの方法に準じ、SA：検出波長；254nm、移動相；水：アセトニトリル＝69：31、流速；2.0mL/min、カラム温度；40℃、内標準物質；4-hydroxybenzoic acid butyl ester、BA：検出波長；277nm、移動相；0.1M リン酸：アセトニトリル＝82：18、流速；1.3mL/min、カラム温度；40℃、内標準物質；4-hydroxybenzoic acid methyl ester、GL：検出波長；254nm、移動相；0.02%リン酸：アセトニトリル＝66：34、流速；1.5mL/min、カラム温度；40℃、内標準物質；4-hydroxybenzoic acid amyl ester とした。

(2) Ca^{2+} および Mg^{2+} 濃度の測定

水中の Ca^{2+} および Mg^{2+} は、各試料を蒸留水で 10 倍希釈し、誘導結合プラズマ分光光度計 ICPS-7500（島津製作所、京都）に直接注入して測定した。

分析条件は、測定波長： 317.93nm (Ca^{2+})、 285.21nm (Mg^{2+})、プラズマ発生装置周波数： 27.12 MHz 、高周波出力： 1.2 Kw 、トーチ観測高さ：標準、クーラントガス (Ar)： 14.0 L/min 、プラズマガス： 1.2 L/min 、キャリアガス： 0.7 L/min 、パージガス： 3.5 L/min である。

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による

- 1) 本間精一, 廣田創, 小林大介, 上田秀雄, 沼尻幸彦, 駒田富佐夫, 齋藤侑也, 森本雍憲, 保険薬としての漢方エキス製剤と煎剤の薬価比較－調剤料および指標成分含量を考慮した比較－, 医薬品情報学, 5, 159-166 (2003) .
- 2) S. Honma, A. Ogawa, D. Kobayashi, H. Ueda, L. Fang, S. Numajiri, M. Kimura, K. Terasawa, Y. Morimoto, Effects of Hardness on Decoction of Chinese Medicine, *J. Trad. Med.*, 20, 208-215 (2003).
- 3) 本間精一, 塚本陽介, 井原英明, 大嶋繁, 小林大介, 從二和彦, 齋藤侑也, 木村昌行, 沼尻幸彦, 森本雍憲, 漢方方剤四逆散の散剤および煎剤の同等性－散剤の溶出試験による煎剤との比較－, 医薬品情報学, 印刷中.

引用文献

- 1) 今西二郎，医学生に対する講義前後における東洋医学に関する意識調査，
日東医誌，56（6）669-674（2002）.
- 2) “日本東洋医学会 50 年誌”，日本東洋医学会編，2000
- 3) “保険薬事典 平成 18 年 4 月版”，薬業研究会編，じほう，東京，2006，
287-321
- 4) “漢方製剤等の生産動態-平成 13 年”，日本漢方生薬製剤協会企画委員会，
薬事工業生産動態統計年報，2002
- 5) “日経メディカル (5) 別冊付録「漢方特集」”，日経メディカル編集部，日
経メディカル社，東京，2003，16-21
- 6) “日経メディカル (10) 別冊付録「漢方特集」”，日経メディカル編集部，
日経メディカル社，東京，2003，33-38
- 7) 下手公一，今岡かおる，河野直人，松井龍吉，豊田元哉，小黒浩明，小林
祥泰，寺澤捷年，療養型病床群に於ける漢方治療導入の医療経済効果，医
療経営情報，113，16-8（1999）.
- 8) 赤瀬朋秀，島田慈彦，特集 漢方薬の有効性・安全性・経済性の評価 - 薬
剤疫学を応用した適性使用へのアプローチ（総説），月刊薬事，39，2235-40
（1997）.
- 9) 赤瀬朋秀，秋葉哲生，井齋偉矢，鈴木重紀，かぜ症候群における薬剤費の
薬剤疫学および経済学的検討－漢方薬と西洋薬の経済性における比較研究
－，日本東洋医学雑誌，50，655-63（2000）.
- 10) 菊谷豊彦，医療漢方製剤の適正使用，薬局，51（12），2493-500（2000）.
- 11) 趙 重文，漢方薬服用患者が抱きやすい疑問・不安への対応，薬局，51（12）
2519-26（2000）.

- 12) 福澤素子, 臨床現場での漢方薬評価-エキス剤-, 月刊薬事, 39 (11), 2227-29 (1997).
- 13) 成川一郎, 漢方処方製剤化の問題点 (上), 月刊薬事, 35, 135-40 (1983).
- 14) 成川一郎, 漢方処方製剤化の問題点 (下), 月刊薬事, 35 (2), 339-343 (1983).
- 15) 野口 衛, エキス製剤の化学的品質評価法をめぐって (I), 月刊薬事, 25, 2283-87 (1983).
- 16) 松田邦夫, “症例による漢方治療の実際”, 創元社, 1992, 453-355
- 17) “日本薬局方外生薬規格 1989, 2005 増補版”, 薬事日報社, 東京, 2005, 73-109
- 18) 山本 巖, 伊藤 良監修, ” 中医処方解説”, 医歯薬出版, 1982
- 19) 成川一郎, ” 漢方の主張”, 健友館, 1991
- 20) 山本 巖 他, 浪華の水と中国の水, 漢方研究, 2, 51 - 53 (1982).
- 21) 真柳 誠, 日中薬用量相違の背景, 漢方の臨床, 36 (2), 268 - 275 (1989).
- 22) “漢方業務指針の手引き”, 日本薬剤師会編, 改訂じほう, 1998
- 23) 田辺 功, “漢方薬は効くか”, 朝日新聞社, 東京, 1991, 127-132
- 24) 金 成俊, “【服薬指導に役立つ】基礎からの漢方薬”, 第1版, 薬事日報社, 東京, 2001, 81-99
- 25) “医薬品製造指針 2000 年版”, 薬事審査研究会監修, じほう, 東京, 2000, 275-283
- 26) “保険薬事典 平成 14 年 4 月版”, 薬業研究会編, じほう, 東京, 2002
- 27) 本間真人, 薬物速度論解析に基づく漢方薬の薬効評価, 日本東洋医学雑誌, 56, 421-426 (2005).
- 28) 本間真人, 漢方薬の薬物速度論解析, 薬剤学, 66, 44-49 (2006).
- 29) 石原三也, 本間真人, 久能映子, 渡邊真知子, 幸田幸直, 腸内細菌叢に影響する薬剤と漢方併用実態調査, 薬学雑誌, 122, 695-701 (2002).

- 30) 松村 博, 矢野一馬, 新井 賢, 池谷 修, 山吉康子, 早川智久, 森田邦彦, 渡辺賢治, 谷川原祐介, 抗生物質併用投与による漢方薬配糖体成分の体内動態変動とその対策, 臨床薬理, 34, 259-260 (2003).
- 31) 佐藤雅樹, 島田文恵, 加藤弘巳, 矢野三郎, 金岡又雄, グリチルリチンの体内動態－ラットにおけるグリチルリチンの吸収及び排泄－, 和漢医薬学雑誌, 7, 382-383 (1990).
- 32) 有地 滋, 慢性肝炎の研究－柴胡の基礎研究から臨床応用まで－, Proc. Symp. WAKAN-YAKU, 12, 107-113 (1979).
- 33) 野上 寿, 規格基準の具体的検討面について, 月刊薬事, 27, (9), 1927-1933 (1985).
- 34) 野口 衛, エキス製剤の化学的品質評価法をめぐって(Ⅱ), 月刊薬事, 25, 3379-86 (1983) .
- 35) 野口 衛, エキス製剤の化学的品質評価法をめぐって(Ⅲ), 月刊薬事, 26, 163-7 (1984) .
- 36) 鳥居塚和生他, 桂枝茯苓丸の製剤学的検討－煎剤および丸剤の成分比較－, 日本東洋医学雑誌, 35, 185-189 (1985).
- 37) 山本武志, 医療用漢方エキス製剤の品質設計, 月刊薬事, 39 (11), 2255-2264 (1997).
- 38) 鳥居塚和生他, 桃核承気湯エキス顆粒剤と煎剤との比較, 病院薬学, 10, 29-34 (1984).
- 39) 厚生省薬務局 監修, 日薬連漢方専門委員会 編, “一般用漢方処方の手引き”, 第4版, 薬業時報社, 東京, 1975.

- 40) Okamura N., Maki T., Ishida S., Uruguchi C., Onishi Y., Sadasue Y., Tsuruta Y., Yagi A., Dissolution Profiles of Principal Ingredients in Kampo Medicinal Powders by High-Performance Liquid Chromatography, *Chem. Pharm. Bull.*, 48, 1782-1785 (2000).
- 41) 中村輝子, 宮本浩和, 遠藤次郎, 「和剤局方」に見られる製剤の特徴, 薬史学雑誌, 38, 185-192 (2003).
- 42) 寺澤捷年, “絵でみる和漢診療学”, 第1版, 医学書院, 東京, 1996, 133-134, 141-145
- 43) 瀬戸隆子, 浜野朋子, 塩田寛子ら, 漢方方剤桂枝茯苓丸の剤形による成分の違い及びエキス化における成分変化, 和漢医薬学雑誌, 17, 80-86 (2000).
- 44) 荻田幸雄, 藤本征一郎, 後山尚久ら, 生薬より製した桂枝茯苓丸の非エキス化製剤『TK-061』－更年期諸症状に対する効果の検証－, 産科と婦人科, 7, 125-134 (2002) .
- 45) 寺沢捷年, 松田治己, 今田屋章ら, 自家製桂枝茯苓丸の臨床効果に関する研究, 日本東洋医学雑誌, 35, 131-136 (1984) .
- 46) 本間精一, 廣田創, 小林大介, 上田秀雄, 沼尻幸彦, 駒田富佐夫, 齋藤侑也, 森本雍憲, 保険薬としての漢方エキス製剤と煎剤の薬価比較－調剤料および指標成分含量を考慮した比較－, 医薬品情報学, 5, 159-166 (2003) .
- 47) Nobuyuki O, Tomonori M, Sachie I, et al., Dissolution Profiles of Principal Ingredients in Kampo Medicinal Powders by High-Performance Liquid Chromatography, *Chem. Pharm. Bull.*, 48, 1752-1758 (2000).
- 48) Honma S., Ogawa A, Kobayashi D., Ueda H., Fang L., Nnmajiri S., Kimura M., Terasawa K., Morimoto Y., Effects of Hardness on Decoction of Chinese Medicine, *J. Trad. Med.*, 20, 208-215 (2003).

- 49) “医療用医薬品情報集 No. 23” , 日本公定書協会 編, 平成 17 年 6 月版,
薬事日報社, 東京, 2005
- 50) Galia E, Nicolaides E, Horter D, et al. , Evaluation of various
dissolution media for predicting in vivo performance of class I and
II drugs. *Pharm Res.* , 15, 698-705 (1998) .
- 51) 金 成俊, 漢方煎剤の煎出条件の検討, 日本東洋医学雑誌, 41 (4), 215-225
(1991).
- 52) 谿 忠人, 1988 年 6 月 15 日付朝日新聞.
- 53) 野上 寿, 規格基準の具体的検討面について, 月刊薬事, 27 (9), 1927 (1985).
- 54) 日本ミネラルウォーター協会資料.
- 55) 宮下公一, 水道水とミネラルウォーターの飲用実態調査, 中央調査報, 503
(1999).
- 56) 日本水道協会資料.
- 57) Kouri K et al. , Magnesium-to-Calcium Ratio in Tap Water and its
Relationship to Geological Features and The Incidence of
Calcium-Containing Urinary Stones. , *The Journal of Urology*, 142, 1272
-1275 (1989).
- 58) 藤平 健, “類聚方広義解説”, 創元社, 1999
- 59) 水質用語集, 国土交通省関東地方整備局京浜工事事務所, 2002
- 60) 水質用語集, 国土交通省北陸地方整備局北陸技術事務所, 2001
- 61) “水のなんでも小事典”, 土木学会関西支部編, 講談社, 東京, 1989
- 62) 藤田四三雄, 園 欣彌, “新版 水と生活”, 槇書店, 東京, 1994
- 63) “WHO 飲料水水質ガイドライン”, 日本水道協会編, 日本水道協会, 東京,
1994
- 64) 長倉三郎 他, “理化学辞典第 5 版”, 岩波書店, 東京, 1998

- 65) 橋本 奨 他, ミネラルバランスからみた飲料水の水質調査に関する研究, 水処理技術, 29 (1), 13-28 (1988).
- 66) “名水を科学する”, 日本地下水学会編, 技報堂出版, 1994
- 67) 赤堀 昭 他, 6 種の漢方煎液中の baicalin 及び saikosaponin の濃度と牡蠣の関係, 日本東洋医学雑誌, 27, 41-46 (1976).
- 68) 森本雍憲 他, “新しい図解薬剤学”, 南山堂, 1997
- 69) Kimata H et al., Application of High Performance Liquid Chromatography to the Analysis of Crude Drugs : Separatory Determination of Saponins of Bupleuri Radix., *Chem. Pharm. Bull.*, 27 (8), 1836 - 1841 (1979).
- 70) 坂田幸治 他, 市販ミネラルウォーターが漢方薬の煎出に及ぼす影響, 日本東洋医学雑誌, 51 (2), 225-232 (2000).
- 71) 友金幹視, 漢方薬の服薬指導と情報提供, 月刊薬事, 39 (11), 57-60 (1997).
- 72) 鈴木郁生 他, “第十四改正日本薬局方解説書”, 2001, D-138-142, D-242-251, D-407-412
- 73) 原田正敏, “繁用生薬の成分定量”, 廣川書店, 1989, 41-48, 94-119, 161-169
- 74) 大塚敬節, 矢数道明, “経験漢方処方分量集”, 医道の日本社, 1966

本学位論文の審査は城西大学薬学部大学院薬学研究科で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 城西大学薬学部教授（薬学研究科）薬学博士 森本 雍憲

副査 城西大学薬学部教授（薬学研究科）薬学博士 杉林 堅次

副査 城西大学薬学部教授（薬学研究科）薬学博士 津田 整

